

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Ширинский В. С.¹,
Ширинский И. В.¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины
— филиал Института цитологии и генетики СО РАН,
Новосибирск, Российская Федерация, г. Новосибирск

**CURRENT CHALLENGES IN SECONDARY IMMUNODEFICIENCY: A
LITERATURE REVIEW**

Shirinsky V. S. ^a,
Shirinsky I. V. ^a

^a Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation, Novosibirsk, Russia

Резюме

В обзоре дано определение вторичного иммунодефицита (ВИД), обосновывается его присутствие в структуре мультиморбидности, охарактеризованы последствия течения мультиморбидности с включением ВИД. Представлены немногочисленные эпидемиологические данные о распространенности ВИД, анализируется наиболее часто встречающиеся факторы риска (причины) иммунодефицита, подчеркивается растущее число этих факторов, связанных с получением новых знаний о патогенезе болезней и появлением новых классов лекарственных средств, способных негативно влиять на клетки и медиаторы иммунной системы, а также с увеличением продолжительности жизни и распространенностью хронических заболеваний. Описан структурированный подход к диагностике и терапии ВИД. Первым этапом является выявление факторов риска и ранних клинических проявлений ВИД, связанных с особенностями течения тяжелых и часто рецидивирующих инфекций как маркеров ВИД, что позволяет заподозрить иммунодефицит на доклиническом этапе. Далее, диагноз ВИД выставляется с учетом как клинических, так и лабораторных данных. Подробно изложен алгоритм обследования больного с подозрением на ВИД, включающий тщательный анамнестический и клинический анализ, позволяющий обосновать объем лабораторных, в том числе иммунологического, этапов обследования, а также определить показания к динамическому наблюдению и консультации иммунолога. Подчеркивается, что отсутствие измененных показателей иммунного статуса при наличии тяжелого или рецидивирующего инфекционного синдрома не исключает ВИД. Описаны дифференцированные подходы к противoinфекционной профилактике в различных группах риска развития инфекций, освещены основные методы лечения вторичных иммунодефицитов с применением вакцин и иммуноглобулинов, с учетом индивидуального профиля риска пациента. Отмечается недостаток доказательных данных об эффективности и безопасности терапии вторичных иммунодефицитов вакцинами и иммуноглобулинами. Представленные рекомендации основаны на нескольких консенсусах экспертов (клиницистов и иммунологов), работающих по проблеме ВИД. Сделан вывод о том, что оптимальное ведение пациентов с вторичными иммунодефицитами должно осуществляться мультидисциплинарной командой клиницистов с обязательным участием иммунолога, что особенно важно в условиях нарастающей мультиморбидности и полипрагмазии.

Ключевые слова: вторичные иммунодефициты, факторы риска, признаки раннего иммунодефицита, тяжелая инфекция, этапы обследования больного с
Medical Immunology (Russia)

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ: ОБЗОР
SECONDARY IMMUNODEFICIENCY: REVIEW

иммунодефицитом, иммунный
противоинфекционная терапия,
иммуноглобулинами.

10.15789/1563-0625-CCI-1522

статус, мультиморбидность,
вакциноterapia, терапия

Abstract

This review provides a definition of secondary immunodeficiency (SID), substantiates its role within the framework of multimorbidity, and examines the clinical consequences of multimorbidity when SID is present. The article summarizes the limited available epidemiological data on the prevalence of SID, analyzes the most common risk factors and causes of immunodeficiency, and highlights the expanding spectrum of these factors in light of recent advances in understanding disease pathogenesis and the pharmacodynamics of modern drugs that may adversely affect immune cells and mediators.

A structured clinical pathway for medical management is proposed, starting with the identification of risk factors and early clinical manifestations of SID—particularly severe and recurrent infections as key clinical markers—and culminating in the diagnosis of immunodeficiency. These recommendations are based on expert consensus statements developed by multidisciplinary teams of clinicians and immunologists.

The review also presents a detailed diagnostic algorithm for patients with suspected secondary immunodeficiency, including comprehensive medical history taking and clinical assessment to guide appropriate laboratory evaluation, including immunological testing. It is emphasized that normal immune parameters do not exclude the diagnosis of SID in patients with severe or recurrent infections.

Approaches to differentiated anti-infective prophylaxis across various risk groups are discussed, along with the main therapeutic strategies for SID, including vaccination and immunoglobulin therapy. At the same time, the limited evidence regarding the efficacy and safety of vaccines and immunoglobulins in the treatment of SID is highlighted. The article concludes that optimal management of patients with SID requires a multidisciplinary clinical team, with mandatory involvement of a clinical immunologist.

Keywords: secondary immunodeficiencies, risk factors, signs of early immunodeficiency, severe infection, stages of examination of a patient with immunodeficiency, immune status, multimorbidity, anti-infective therapy, vaccine therapy, immunoglobulin therapy.

1 Введение

Учение о вторичных иммунодефицитах (ВИД) получило свое развитие благодаря появлению и совершенствованию лабораторных методов оценки иммунного статуса; этому предшествовало описание и систематизация многообразных вариантов генетически детерминированных дефектов иммунной системы - первичных иммунодефицитов (ПИД). Длительное наблюдение за пациентами с ПИД свидетельствовало о том, что ведущим проявлением этих состояний является снижение противоинфекционной защиты, обуславливающее развитие тяжелого затяжного или хронического воспалительного процесса с частыми рецидивами, торпидного к традиционной противоинфекционной и противовоспалительной терапии. Стало очевидным, что вклад иммунных реакций, опосредованных факторами врожденного и адаптивного иммунитета, в развитие острого и хронического воспаления является существенным, а наследственные дефекты иммунной системы могут способствовать персистенции воспалительного процесса.

В последующем появились многочисленные работы, посвященные оценке иммунного статуса больных с различными воспалительными заболеваниями. В этих работах было показано, что снижение содержания и функции Т-и В - лимфоцитов, их субпопуляций, факторов врожденного иммунитета может быть приобретенным вследствие действия самых разнообразных причин. При этом основными клиническими проявлениями ВИД, так же, как при ПИД, является снижение противоинфекционной защиты. Это положило начало формированию представлений о ВИД, методах их диагностики, причинах развития и подходах к лечению, а также определению места ВИД в патогенезе хронизации воспаления и других форм патологии.

Исследования, посвященные ВИД, считались приоритетными, и не случайно, что они интенсивно разрабатывались отечественной школой иммунологов, среди представителей которой следует, в первую очередь, назвать академиков Р.В.Петрова, Р.М.Хайтова, профессоров Л.В.Ковальчук, А.Н.Чередеева, М.В.Вогралик, Л.В.Вогралик, И.В.Орадовскую, В.И.Новикову, Д.К.Новикова, Б.Б.Першина, Б.В.Пинегина и многих других.

Исследования факторов риска вторичных иммунодефицитов, их патогенеза, разработка адекватных методов оценки иммунного статуса, классификации и разнообразных подходов к лечению, проводимые отечественными авторами, отличались от зарубежных работ фундаментальным подходом к пониманию сущности экссудативно-деструктивного и моноклеарно-инфильтративного воспаления, в рамках которого ведущая роль отводилась фагоцитирующим и лимфоидным клеткам, а также цитокинам [2]. Очевидным являлось и то, что выделение ВИД как одной из движущих сил персистенции воспаления условно, поскольку любой вариант воспаления не исчерпывается участием только иммунокомпетентных клеток, а происходит с привлечением других клеток (эозинофилов, базофилов, эндотелиоцитов, фибробластов, тучных клеток и др.), а также множества внеклеточных медиаторов воспаления [3]. Было показано, что одним из

45 посредников реализации разнообразия структуры ВИД является вегетативная
46 нервная система, которая способствует сезонным колебаниям изменений в
47 иммунной системе при ВИД [1].

48 Отечественными исследователями были впервые проанализированы
49 такие факторы риска развития ВИД, как экологическое неблагополучие,
50 разнообразные производственные вредности, острый и хронический стресс
51 (диплом на открытие №345 Першин Б.Б. и соавт.12.03.1990 год),
52 иммуностропное действие ряда инфекционных агентов. Были разработаны,
53 прошли клинические испытания, внедрены в практику и успешно себя
54 зарекомендовали различные по происхождению, фармакодинамике
55 иммуномодулирующие препараты, некоторые из которых не имеют аналогов
56 в мире.

57 В 2019 году на 72-й сессии ВОЗ была принята МКБ-11, которая вступила
58 в силу с 1 января 2022 года. В ней впервые появилась рубрика
59 «Приобретенные иммунодефициты (Иммунодефицит взрослого возраста
60 4A20.0) и подрубрики:

- 61 • Приобретенный иммунодефицит вследствие потери
- 62 иммуноглобулина (4A20.1)
- 63 • Другие уточненные приобретенные иммунодефициты (4A20.Y)
- 64 • Приобретенные иммунодефициты неуточненные (4A20.Z)
- 65 • Приобретенная нейтропения (4B00.01)

66 В комментариях к этому разделу МКБ-11 подчеркивается, что ВИД
67 классифицируются в системе МКБ-11 как приобретенные нарушения
68 иммунной системы, вызванные внешними факторами, а не генетическими
69 дефектами. Коды МКБ-11 указывают на причину ВИД, например, ВИЧ,
70 химиотерапию, недоедание или другие специфические состояния.

71 Комментарии МКБ-11 должны отражать разнообразие причин, включая:

- 72 • Инфекции: в том числе вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).
- 73 • Лекарственные препараты: иммунодепрессанты при
74 трансплантации или химиотерапии.
- 75 • Злокачественные новообразования: например, лейкемия, лимфома
76 и множественная миелома.
- 77 • Нарушение питания: недоедание или нарушения обмена веществ.
- 78 • Травма или хирургическое вмешательство: могут вызвать
79 изменения в иммунной системе или потребовать применения
80 иммунодепрессантов.
- 81 • Возраст: у пожилых людей может наблюдаться относительное
82 снижение иммунного ответа.
- 83 • Клиническая картина: Признаки и симптомы схожи с первичными
84 иммунодефицитами, включая частые, длительные или необычные инфекции.
- 85 • Лечение: Основное внимание уделяется лечению основной
86 причины, что в некоторых случаях может привести к устранению нарушения
87 иммунитета.

88 Примеры комментариев по МКБ-11:

- 89 • «Вторичный иммунодефицит, вызванный ВИЧ»
- 90 • «Приобретенный иммунодефицит, вызванный
- 91 иммуносупрессивной химиотерапией»
- 92 • «Вторичный иммунодефицит, вызванный энтеропатией с потерей
- 93 белка»
- 94 • «Иммунодефицит, вызванный недоеданием»
- 95 • «Вторичный иммунодефицит у пожилого пациента»

96 Появление этого раздела в МКБ-11 - новый вызов иммунологам, врачам
97 практически любой специальности во всем мире, и отрадно, что
98 отечественные иммунологи, врачи готовы этот вызов принять в надежде, что
99 МКБ-11 будет действовать и в РФ.

100 Это знаменательное событие послужило причиной написания обзора,
101 целью которого является современный анализ факторов риска развития ВИД,
102 некоторых проблемных вопросов ранней постановки диагноза ВИД, основных
103 принципов профилактики и лечения, адресованного не только иммунологам,
104 но и врачам самых разных специальностей.

105 **Распространенность ВИД**

106 Сведения о распространенности ВИД единичны, поскольку проведение
107 эпидемиологических исследований и анализ данных по обращаемости
108 затруднены вследствие отсутствия единого, согласованного экспертами,
109 понятия ВИД. Так Nagraz R et al. провели опрос жителей США старше 18 лет
110 о том, сообщал ли им врач, что их иммунная система ослаблена. В анализ
111 включались лица, указавшие на прием иммунодепрессантов или наличие
112 заболеваний, сопровождающихся гематологическими злокачественными
113 новообразованиями либо солидных опухолей с иммуносупрессивным
114 лечением. Из 34 426 участников 4,2% сообщили, что им когда-либо говорили
115 об ослаблении иммунной системы; 2,8% сообщили о текущем
116 иммунодефиците, что соответствует оценочной распространенности 2,7%
117 (95% ДИ 2,4%-2,9%) среди взрослого населения США. Иммунодефицит чаще
118 встречался у женщин, лиц белой расы и в возрасте 50 - 59 лет [30].

119 В 2021 году Национальная служба здравоохранения (NHIS) США задала
120 участникам когорты взрослых вопросы об иммуносупрессии, использовав 5
121 вопросов, что и при анализе данных NHIS в 2013 году [49]. Установлено, что
122 среди 29 164 опрошенных взрослых доля лиц с текущей иммуносупрессией,
123 определяемой состоянием здоровья и проводимой терапией, составила 6,6%
124 (95% ДИ 6,2–6,9%). Взвешенная распространенность составила 4,4% для
125 иммуносупрессивного состояния, 3,9% для приема иммуносупрессивных
126 препаратов. Распространенность среди женщин составила 7,9% (95% ДИ, 7,4–
127 8,4%), а среди мужчин – 5,2% (95% ДИ, 4,8–5,7%). Самые высокие показатели
128 были среди респондентов из числа американских индейцев или коренных
129 жителей Аляски (8,4%; 95% ДИ, 6,0%-11,7%), белых респондентов (7,4%; 95%
130 ДИ, 6,9%-7,8%), среди лиц в возрасте от 60 до 69 лет (9,5%; 95% ДИ, 8,6% -
131 10,5%) и среди лиц со страховкой (6,9%; 95% ДИ, 6,6% -7,3%). За период с
132 2013 по 2021 распространенность ВИД увеличилась почти в 2.5 раза. Авторы

133 считают, что этот рост обусловлен повышением распространенности
134 некоторых заболеваний, ассоциированных с ВИД, и препаратов, способных
135 вызывать иммунодефицит.

136 Сообщается, что ПИД встречается примерно у 1 из 1200 человек любого
137 возраста, в то же время ВИД, по оценкам, выявляются в 30 раз чаще, чем ПИД
138 [75, 66]. Следует заметить, что распространенность ВИД у взрослых, по
139 видимому, неуклонно растет поскольку увеличивается число факторов риска
140 [59]. Рост населения, демографические сдвиги в сторону лиц пожилого и
141 старческого возраста, растущая распространенность некоторых
142 злокачественных новообразований и использование новых
143 иммунодепрессантов (таких, как биологические препараты и терапия Т-
144 клетками с химерным антигенным рецептором [CAR]), все более широкое
145 использование моноклональных антител к клеткам и медиаторам иммунной
146 системы в ревматологии, неврологии и других областях медицины
147 способствуют этой тенденции.

148 **Факторы риска развития ВИД**

149 *Новорожденные и недоношенные дети*

150 Новорожденные имеют повышенную восприимчивость к
151 распространенным и оппортунистическим инфекциям, сепсису по сравнению
152 с детьми более старшего возраста [64,16]. В раннем возрасте в лимфоидной
153 ткани меньше В-клеток маргинальной зоны и снижена экспрессия CD21 на В-
154 лимфоцитах, что ограничивает способность В-клеток развивать ответы на
155 антигены [78]. Нарушение иммунитета у новорожденных объясняют
156 относительной незрелостью вторичных лимфоидных органов, включая
157 лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистой оболочкой желудочно-
158 кишечного и дыхательного трактов. Эта незрелость связана со сниженным
159 формированием клеток памяти из-за относительной изоляции,
160 обеспечиваемой материнской средой. Другие особенности иммунной системы
161 в раннем возрасте сопряжены с нарушениями врожденного иммунитета,
162 такими, как уменьшение пула накопления нейтрофилов, определяемое по
163 способности нейтрофилов активироваться в ответ на инфекцию, снижение
164 функций нейтрофилов (фагоцитоза, окислительного взрыва, хемотаксиса и
165 адгезии) и способности формировать внеклеточную ловушку [83]. Помимо
166 этого наблюдается снижение функции естественных клеток-киллеров и
167 сигнализации Toll-подобных рецепторов, уменьшение продукции цитокинов
168 и снижение активации компонентов комплемента [78,75,64].
169 Трансплацентарный перенос материнских антител IgG обеспечивает
170 пассивный антителоопосредованный иммунитет у новорожденных.
171 Поскольку большая часть передачи IgG происходит в третьем триместре, у
172 недоношенных детей могут быть более низкие уровни IgG и антител по
173 сравнению с доношенными детьми, что повышает риск развития инфекций
174 [78].

175 ***Пожилый возраст***

176 У пожилых людей довольно часто наблюдаются злокачественные
177 новообразования и чрезмерное количество инфекций, вызванных вирусами и
178 бактериями, что отражает снижение иммунной защиты, особенно в клеточном
179 компартменте. Старение иммунитета начинается после 50 лет, хотя при
180 аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, оно может
181 наблюдаться и раньше. Прогрессирующее ухудшение функции иммунной
182 системы приводит к ослаблению антимикробного иммунитета, повышенной
183 восприимчивости к инфекциям, нарушению ответа на вакцины [68],
184 снижению защитных свойств от рака и возможной реактивации хронических
185 инфекций, таких как опоясывающий лишай [75, 80]. В этой группе пациентов
186 наблюдается снижение кожных реакций гиперчувствительности замедленного
187 типа и снижение пролиферативного ответа лимфоцитов на митогены. Такие
188 относительные нарушения иммунитета связаны с олигоклональностью Т-
189 клеток вместе с ограниченной способностью тимуса генерировать наивные Т-
190 лимфоциты, что способствует снижению ответа на неоантигены, хотя в ряде
191 случаев иммунный ответ на новые вакцины может развиваться полноценно
192 [75]. При назначении терапии иммунодепрессантами риск инфицирования
193 рекомендуют оценивать индивидуально, и профилактические вакцинации, по
194 показаниям, должны быть проведены. В зависимости от иммуносупрессивной
195 терапии может возникнуть необходимость в профилактическом лечении
196 инфекции, например, латентной туберкулезной инфекции или гепатита В.
197 Также необходимо учитывать результаты серологических исследований на
198 вирус ветряной оспы и полиомавирус. Базовая лабораторная диагностика
199 включает в себя развернутый анализ крови и определение иммуноглобулинов
200 (IgG, IgA, IgM) до и во время иммуносупрессивной терапии. Наличие
201 измененных лабораторных показателей до начала лечения является
202 показанием к проведению углубленного иммунологического обследования
203 [80].

204 Удивительно, что наряду со старением иммунной системы у пожилых
205 людей формируется вялотекущее системное воспаление (инфламейджинг), в
206 развитии которого принимает участие большой ансамбль клеток, в том числе
207 стареющие клетки иммунной системы, обладающие провоспалительным
208 потенциалом [75]. Считается, что это способствует инициации ряда
209 воспалительных заболеваний, включая атеросклероз, остеоартрит,
210 нейродегенеративные заболевания и нарушение механизмов заживления ран
211 [80].

212 ***Недостаточное и нерациональное питание***

213 Во всем мире белково-калорийная недостаточность питания является
214 наиболее распространенной причиной иммунодефицита [56, 21]. Недоедание
215 может быть результатом ограниченного доступа к источникам пищи и
216 хронических заболеваний, таких как опухоли, вызывающих кахексию.
217 Проплиферация и функция Т-клеток снижаются пропорционально тяжести
218 гипопротеинемии, однако титры специфических антител и иммунный ответ на

219 вакцины определяются у истощенного человека в течение относительно
220 длительного периода [21].

221 У детей, страдающих от недостаточности питания, основной причиной
222 смерти являются распространенные инфекции, что свидетельствует о
223 вероятной скрытой врожденной и адаптивной иммунной недостаточности
224 даже при легких формах снижения питания. У таких детей наблюдается
225 изменение кожного и кишечного эпителиального барьера, снижение
226 микробицидной активности гранулоцитов, содержания циркулирующих
227 дендритных клеток, В-лимфоцитов и белков системы комплемента. Помимо
228 этого выявляется уменьшение уровня растворимого IgA в слюне и слезах,
229 атрофия лимфоидных органов, нарушение поздних реакций
230 гиперчувствительности, гиперреактивность лимфоцитов с преобладанием
231 Th2-ответа. Несмотря на это, большинство детей, страдающих от
232 недостаточности питания, по-видимому, адекватно реагируют на вакцинацию,
233 хотя сроки, качество и продолжительность специфического ответа на вакцину
234 могут быть нарушены [12].

235 Если недостаточность питания сохраняется, начальные изменения в
236 иммунной системе усугубляются. Дефицит микронутриентов (например,
237 цинка и аскорбиновой кислоты) способствует повышенной восприимчивости
238 к инфекциям за счет ослабления барьерной функции слизистых оболочек, тем
239 самым облегчая инвазивность патогена [76]. Помимо этого дефицит цинка
240 связан с лимфопенией, снижением уровня Th1-цитокинов. Витамин D
241 необходим для полноценной активности макрофагов против внутриклеточных
242 патогенов, особенно *Mycobacterium tuberculosis*, и поддержания содержания
243 CD4 и CD8 лимфоцитов, а дефицит витамина А связан с нарушением
244 барьерной функции эпителия и снижением количества CD4 и CD8
245 лимфоцитов [21].

246 С другой стороны, быстрый экономический рост и урбанизация привели
247 к изменению питания, при котором высококалорийные диеты заменили
248 традиционные и стал преобладать малоподвижный образ жизни, вследствие
249 чего уровень ожирения у детей и взрослых резко возрос. Глобальная
250 распространенность избыточного веса или ожирения увеличилась во всех
251 странах с 4,2% в 1990 году до 6,7% в 2010 году. Хотя распространенность
252 выше в развитых странах, в развивающихся странах наблюдается более
253 высокое абсолютное число детей с избыточным весом и более высокий
254 относительный рост [10,76].

255 Ожирение увеличивает заболеваемость и прогрессирование рака,
256 аутоиммунных заболеваний и инфекций, а также снижает ответ на вакцины
257 [38].

258 У людей с ожирением часто возникают различные инфекции, которые,
259 как правило, протекают тяжело. Этот факт подтверждается недавними
260 исследованиями, которые показывают сильную связь между ожирением и
261 тяжестью инфекции SARS-CoV-2 при отсутствии других сопутствующих
262 заболеваний [18,33]. В то же время, у больных с ожирением наблюдается

263 вялотекущее воспаление, прежде всего в жировой ткани.
264 Гипертрофированные адипоциты, присутствующие при ожирении,
265 продуцируют избыточное количество провоспалительных цитокинов, таких
266 как IL-6, IL-8, хемоаттрактантный белок моноцитов-1, лептин и ингибитор
267 активатора плазминогена-1, что приводит к увеличению количества
268 преимущественно M1-макрофагов. Эти клетки вместе со свободными
269 жирными кислотами поддерживают высокую выработку провоспалительных
270 молекул при одновременном снижении уровня противовоспалительного
271 адипокина адипонектина. В результате кумулятивного эффекта формируется
272 хроническое вялотекущее воспаление и гиперцитокинемия, что, как
273 предполагают, приводит к нарушению врожденного иммунитета и создает
274 условия для частых, иногда тяжелых инфекций [38].

275 Следует помнить, что недостаток белка с последующим развитием ВИД
276 может происходить не только вследствие неполноценного питания, но и в
277 результате потери белка при различных заболеваниях. Так дефицит белка,
278 возникающий при болезнях желудочно-кишечного тракта, почек и кожи
279 (например, при ожогах или травмах кожи), способен влиять как на
280 гуморальный, так и на клеточный иммунитет [59].

281 Различные энтеропатии с потерей белка (целиакия, воспалительные
282 заболевания кишечника, кишечная лимфангиэктазия и другие) могут
283 приводить к значительной потере иммуноглобулинов в кишечнике, часто
284 сопровождающейся гипоальбуминемией и лимфопенией [50]. Это может быть
285 обусловлено одним из трех механизмов: прямым повреждением слизистой
286 оболочки (например, при язвенных заболеваниях), повышенной
287 проницаемостью слизистой оболочки кишечника или потерей лимфы
288 вследствие лимфатической обструкции (при кишечной лимфангиэктазии).
289 Вторичная гипогаммаглобулинемия развивается, когда энтеральная потеря
290 белка превышает способность организма синтезировать достаточное
291 количество белка для его восполнения [75, 56]. Такие энтеропатии связаны с
292 повышенным риском инфекций, вызванных гипогаммаглобулинемией и
293 сопутствующей лимфопенией [56].

294 Аналогичным образом, при нефротическом синдроме и других
295 нефропатиях с выделением белка может наблюдаться значительная потеря IgG
296 с мочой [56, 50]. У этих пациентов функция В-клеток обычно не нарушена, но
297 они более подвержены рецидивирующим инфекциям, особенно вызванным
298 инкапсулированными возбудителями, такими как *Streptococcus pneumoniae* и
299 *Haemophilus influenzae* [50].

300 Определить истинную долю пациентов с гипогаммаглобулинемией у
301 больных с энтеропатией или нефропатией сложно из-за гетерогенности
302 фоновых заболеваний и сопутствующих факторов, таких как
303 иммуносупрессивная терапия [50].

304 **Лекарственные препараты**

305 Многие лекарственные препараты могут вызывать ВИД, и механизмы
306 их действия весьма вариабельны [75, 56]. Иммуносупрессивные препараты

307 часто назначаются в комбинации и могут приводить к аддитивным
308 нарушениям иммунитета и повышению риска инфекционных заболеваний.
309 Следует сразу отметить, что врачам, назначающим препараты с высоким
310 риском развития ВИД, рекомендуется оценивать уровень иммуноглобулинов
311 до начала их приема [10].

312 *Цитостатики и препараты моноклональных антител*

313 Достаточно давно и широко используемые в иммуносупрессивной
314 терапии ингибитор кальциневрина такролимус и циклоспорин подавляют
315 активацию Т-клеток и продукцию IL-2. Они считаются
316 глюкокортикоидсберегающими препаратами, не влияют на активность
317 макрофагов и нейтрофилов, повышают восприимчивость к кожным
318 инфекциям и вирусным инфекциям дыхательных путей [16,10].

319 Что касается цитостатических препаратов (азатиоприн, циклофосфамид,
320 метотрексат, лефлуномид и микофенолата мофетил), они высокоэффективны
321 в подавлении иммунного ответа, снижают пролиферацию и активацию Т- и В-
322 клеток. Кроме того, эти препараты приводят к цитопении, что дополнительно
323 способствует вторичной иммуносупрессии и повышению восприимчивости к
324 инфекциям [16].

325 Современные препараты, способствующие снижению продукции
326 антител, представляют собой моноклональные антитела, в первую очередь, к
327 различным фенотипам В-клеток. Вторичная гипогаммаглобулинемия часто
328 возникает после терапии, направленной на В-лимфоциты, которая
329 применяется для лечения широкого спектра заболеваний, включая
330 злокачественные новообразования крови и аутоиммунные заболевания.
331 Большая часть литературы, касающейся анти-В-клеточной терапии и
332 связанной с ней гипогаммаглобулинемии, а также ее инфекционных
333 осложнений, посвящена ритуксимабу (химерному моноклональному антителу
334 к CD20) [59]. Однако и прием других препаратов - моноклональных антител к
335 В-клеткам (анти-CD19, анти-CD22) также связан с гуморальным ВИД [75, 56,
336 70].

337 Механизмы развития ВИД при приеме ритуксимаба и других сходных
338 препаратов включают уменьшение В-клеток, нейтропению и
339 гипогаммаглобулинемию, что может повышать риск инфекций. Частота
340 гипогаммаглобулинемии при приеме ритуксимаба варьирует в зависимости от
341 основного заболевания и других используемых иммуносупрессивных
342 препаратов, а снижение количества В-лимфоцитов и гипогаммаглобулинемия
343 могут сохраняться в течение многих лет после отмены препарата.

344 Ингибиторы TNF- α неизменно ассоциируются с повышенным риском
345 развития туберкулеза и потенциально более высоким риском серьезных
346 инфекций, особенно на ранних стадиях лечения, а также с реактивацией
347 вируса гепатита В [8].

348 Перед началом приема рекомендуют проверить уровень
349 иммуноглобулинов для выявления любой ранее существовавшей
350 гипогаммаглобулинемии. Одним из потенциальных преимуществ такого

351 подхода является выявление пациентов с фоновым нарушением иммунитета
352 [75, 56]. Например, общий вариабельный иммунодефицит с поздним началом
353 является одним из наиболее распространенных ПИД и, как известно,
354 повышает риск развития В-клеточных лимфом, при которых часто назначают
355 ритуксимаб.

356 *Кортикостероиды*

357 Кортикостероиды оказывают многоцелевое влияние на транскрипцию
358 генов, что может привести к анергии и апоптозу лимфоцитов [75, 56].
359 Иммунологические эффекты длительного и/или высокодозного системного
360 применения кортикостероидов включают снижение содержания CD4 Т-
361 лимфоцитов и многих провоспалительных цитокинов, что приводит к
362 повышенному риску развития инфекции. Применение кортикостероидов
363 оказывает большее влияние на уровень IgG, чем IgA и IgM. Даже короткие
364 курсы системных кортикостероидов связаны с временным снижением уровня
365 IgG в сыворотке, которое может сохраняться в течение нескольких недель
366 после отмены препаратов.

367 Хотя при длительном применении кортикостероидов наблюдался
368 широкий спектр вирусных, бактериальных и грибковых инфекций,
369 повышенная восприимчивость к этим инфекциям в значительной степени
370 обусловлена не только гипогаммаглобулинемией, но и лимфопенией,
371 индуцированной кортикостероидами [56,59].

372 *Противоэпилептические препараты*

373 Противоэпилептические препараты, такие как фенитоин, карбамазепин,
374 вальпроат, леветирацетам и ламотриджин, могут вызывать
375 гипогаммаглобулинемию, а некоторые из них (фенитоин, карбамазепин) также
376 вызывают лимфопению [56]. Риск присоединения инфекции, связанный с
377 гипогаммаглобулинемией при применении этих препаратов, пока не до конца
378 изучен [59].

379 *Терапия CAR-T-клетками*

380 Терапия CAR-T-клетками, избирательными к CD19 - лимфоцитам — это
381 новый метод лечения острого лимфобластного лейкоза и В-клеточных лимфом
382 взрослых, использующий генно-инженерные Т-клетки с химерными
383 антигенными рецепторами к CD19. Несмотря на высокую эффективность
384 терапии этих заболеваний, аплазия В-клеток и гипогаммаглобулинемия
385 являются частыми и зачастую длительными осложнениями терапии CAR-T-
386 клетками [56,59].

387 *Комбинации иммуносупрессивных препаратов*

388 Следует отметить, что иммунодепрессивные препараты часто
389 используются в комбинации, что приводит к усилению иммуносупрессии.
390 Например, комбинированные схемы лечения, применяемые после
391 трансплантации солидных органов для предотвращения отторжения
392 трансплантата, иногда включают глюкокортикоиды, ингибиторы
393 кальциневрина, ингибиторы пролиферации лимфоцитов и/или ингибиторы
394 мишени рапамицина (mTOR). Антитимоцитарные глобулины и антитела к

395 рецептору IL-2 применяются также часто. Известно, что комбинации этих
396 препаратов вызывают глубокую иммуносупрессию, особенно клеточного
397 иммунитета, и приводят к высокому риску инфицирования после
398 трансплантации органов [19].

399 Поскольку сфера новых биологических препаратов растет
400 экспоненциально, несколько лет назад был подготовлен консенсусный
401 документ по инициативе Исследовательской группы по инфекциям у
402 пациентов с ослабленным иммунитетом (ESGICH) Европейского общества
403 клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID) с целью
404 анализа безопасности таргетных и биологических препаратов как факторов
405 риска развития ВИД и инфекционных заболеваний.

406 Документ структурирован по разделам в соответствии с мишенями
407 каждого класса препаратов: провоспалительные цитокины; интерлейкины,
408 иммуноглобулины и другие растворимые иммунные медиаторы; рецепторы
409 клеточной поверхности и связанные с ними сигнальные пути;
410 внутриклеточные сигнальные пути; поверхностные антигены клеток лимфомы
411 и лейкемии; другие таргетные препараты. Приведено краткое описание
412 механизма действия, утвержденные показания, ожидаемое влияние на
413 восприимчивость организма к инфекции. Следует подчеркнуть, что в
414 документе представлены клинические данные (например, основные
415 клинические исследования, пострегистрационные исследования, серии
416 случаев и описания клинических случаев), а также предлагаемые стратегии
417 профилактики и минимизации риска. Важно отметить, что консенсусный
418 документ ESGICH представляет собой не только всесторонний обзор
419 молекулярного обоснования и клинического опыта в отношении риска
420 инфекции, связанного с утвержденными таргетными препаратами, но и
421 попытку предложить ряд рекомендаций, призванных помочь врачам
422 различных специальностей в освоении этого раздела факторов риска ВИД [24].

423 ***Инфекции***

424 Некоторые инфекционные агенты могут вызывать как временные, так и
425 длительные нарушения иммунитета, здесь мы кратко опишем некоторые из
426 наиболее важных патогенов, способных вызывать ВИД.

427 *Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)*

428 ВИЧ-инфекция — хорошо известная причина ВИД, называемого
429 синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). ВИЧ инфицирует Т-
430 клетки CD4+, а также другие клетки, экспрессирующие CD4 [75, 15].
431 Инфекция приводит к истощению популяции Т-клеток CD4+ и созданию
432 крупных вирусных очагов в организме, что повышает риск инфицирования.
433 Это особенно характерно для оппортунистических инфекций и реактивации
434 латентных патогенов. ВИЧ также ускоряет старение иммунной системы и
435 инфламейджинг [15].

436 *Корь*

437 Вирус кори оказывает как краткосрочное, так и долгосрочное
438 воздействие на иммунитет. Т- и В-клетки непосредственно инфицируются в

439 острой фазе, что приводит к транзиторной лимфопении и нарушению функции
440 лимфоцитов [75, 28]. С течением времени количество В-клеток памяти и
441 плазматических клеток снижается, что способствует повышенному риску
442 инфицирования [28]. Фактически повышенная восприимчивость к другим
443 инфекциям у перенесших корь сохраняется в течение многих лет после
444 клинического выздоровления.

445 *Коронавирус (COVID)-19*

446 Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2
447 (SARS-CoV-2), стал глобальной пандемией в конце 2019 года. Острые
448 инфекции SARS-CoV-2 могут вызывать значительную лимфопению и
449 дисфункцию лимфоцитов, которые коррелируют с тяжестью заболевания [71].
450 Стимуляция секреции большого количества цитокинов способствует
451 развитию синдрома высвобождения цитокинов [23,33]. Исследования,
452 посвященные долгосрочному влиянию SARS-CoV-2 на иммунную систему,
453 выявили длительную иммунную дисрегуляцию у определенной группы
454 людей, что может быть связано с «длительным течением COVID» [18]. Однако
455 долгосрочные клинические эффекты в настоящее время неизвестны.

456 *Mycobacterium tuberculosis*

457 *Mycobacterium tuberculosis*, возбудитель туберкулеза, является
458 внутриклеточным патогеном, хорошо приспособленным к инфицированию и
459 уклонению от иммунного надзора, что делает его одной из основных причин
460 смертности во всем мире [75,14]. Инфект подавляет активацию макрофагов,
461 ускоряет апоптоз антигенпрезентирующих клеток и нарушает
462 лимфопролиферативный ответ, что способствует хроническому воспалению и
463 повышенному риску вторичных инфекций в пораженных органах и тканях.

464 *Сахарный диабет и уремия*

465 Многие патологические процессы, возникающие вследствие нарушения
466 метаболических путей, существенно влияют на клетки, участвующие в
467 иммунном ответе. Сахарный диабет и уремия – два распространенных
468 метаболических нарушения, которые оказывают негативное влияние на
469 иммунитет. Оптимальный контроль метаболических нарушений обычно
470 приводит к улучшению иммунной функции. Изменения функций иммунитета,
471 наблюдаемые у пациентов с сахарным диабетом, включают нарушения
472 фагоцитоза и хемотаксиса макрофагов *in vitro*, анергию Т-клеток, выявляемую
473 с помощью кожных тестов замедленной гиперчувствительности и слабый
474 лимфопролиферативный ответ на митогены, вызванный хроническим
475 воздействием гипергликемии [17]. Нарушение метаболизма глюкозы,
476 недостаточное кровоснабжение и денервация – другие факторы,
477 способствующие повышенной восприимчивости к инфекциям у пациентов с
478 диабетом, при котором повышен риск язв кожи, бактериальных и грибковых
479 инфекций дыхательных путей, системных вирусных заболеваний. У
480 пациентов с уремией частота и тяжесть инфекций выше, чем в общей
481 популяции. Даже с учетом различий по возрасту, полу, расе и наличию

482 сахарного диабета, смертность от сепсиса у пациентов, находящихся на
483 диализе, была выше в 100–300 раз [26].

484 Необходимость проведения процедур диализа и использование
485 сосудистых устройств являются независимыми факторами риска инвазивных
486 инфекций. Описано, что множественные нарушения как врожденного, так и
487 адаптивного иммунитета играют роль в повышении частоты инфекций, что в
488 целом определяется как ВИД. Сниженная способность генерировать клетки
489 памяти, независимо от повторной вакцинации, нарушенный хемотаксис
490 фагоцитов и их микробицидная активность *in vitro* являются примерами
491 иммунных дефектов, присутствующих у пациентов с уремией [26].

492 ***Хирургическое вмешательство и травма***

493 Хирургическое вмешательство и травма вызывают нарушение
494 эпителиальных барьеров и запускают воспалительную реакцию,
495 способствующую заживлению и локальному микробицидному воздействию
496 [31,34].

497 Микроорганизмы содержат на поверхности молекулы, которые
498 активируют рецепторы распознавания образов, экспрессируемые на
499 антигенпрезентирующих и других клетках иммунной системы. Это приводит
500 к высвобождению цитокинов и хемокинов и активации адаптивного
501 иммунитета [34]. Массивное повреждение тканей дополнительно усиливает
502 продукцию провоспалительных медиаторов в ответ на токсичные продукты
503 клеточной гибели [42]. Toll-подобные рецепторы играют центральную роль в
504 активации иммунных клеток, способствуя повышению в очаге воспаления IL-
505 6 и TNF- α . При обширной травме у пациентов может развиваться
506 воспалительный респираторный синдром взрослых в легких или синдром
507 системного воспалительного ответа с полиорганной недостаточностью. В то
508 же время, у пациентов с тяжелой травмой наблюдается относительная
509 иммуносупрессия из-за повышенного уровня кортизола, вызванного стрессом,
510 в дополнение к потере ограничительной способности эпителиальных
511 барьеров. Этот процесс происходит с участием и при взаимодействии
512 провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [75].

513 Пациенты, перенесшие спленэктомию, заслуживают особого внимания,
514 поскольку они особенно восприимчивы к инфекциям, вызванным
515 инкапсулированными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae*.
516 Спленэктомия приводит к нарушению клиренса инкапсулированных
517 бактерий, предрасполагая к развитию у больных синдрома
518 постспленэктомических инфекций [44]. При развитии сепсиса у пациентов
519 после спленэктомии смертность составляет 50%-70%, что подчеркивает
520 необходимость, по возможности, избегать данного хирургического
521 вмешательства. Пациентам, которым запланирована плановая спленэктомия,
522 рекомендуют провести противопневмококковую, противогемофильную и
523 противоменингококковую вакцинацию не менее чем за 2 недели до
524 хирургического вмешательства.

525

Гемобластозы и трансплантация стволовых клеток

526

Трансплантация стволовых клеток и гемобластозы (ГБ) часто ассоциированы с ВИД [51,69]. Основные причины ВИД в онкогематологии

можно подразделить на следующие группы:

529

1. Системные заболевания крови: апластическая анемия, гематологические злокачественные заболевания, такие как хронический лимфолейкоз, множественная миелома (ММ), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома (НХЛ), реакция «трансплантат против хозяина» и серповидноклеточная анемия;

534

2. Ятрогенные заболевания, вызванные некоторыми лекарственными препаратами (химиотерапией, иммунодепрессантами, кортикостероидами, моноклональными антителами, такими как анти-CD20-препараты и ингибиторами дифференцировки и созревания В-клеток), лучевой терапией, спленэктомией;

539

3. Длительное тяжелое течение заболевания, особенно у пациентов в критическом состоянии, пожилых и госпитализированных пациентов [65].

541

Влияние этих факторов клинически проявляется как более частые или необычные инфекционные осложнения, а иногда и как оппортунистические инфекции.

544

Тимома также может быть причинно связана с В-клеточной лимфопенией и гипогаммаглобулинемией, что проявляется как редкая форма вторичного иммунодефицита, известная как синдром Гуда [37]. Иммунный дефект при синдроме Гуда выходит за рамки дефицита В-клеток и может включать изменения Т-лимфоцитов, что повышает восприимчивость к бактериальным, вирусным и оппортунистическим инфекциям.

550

Нарушения иммунной системы при гемобластозах затрагивают как врожденный, так и адаптивный иммунитет. Эти нарушения могут быть неявными, а их клинические проявления часто неоднородны [65]. Подсчитано, что среднее число эпизодов инфекций за 12-месячный период варьировало от 1,35 до 2,18 в зависимости от клинического варианта гемобластоза [51]. Эти клинические проявления синдрома иммунодефицита значительно ухудшают качество жизни пациента, увеличивают финансовые затраты и создают большие трудности для общества [51]. Неслучайно несколько лет назад в Испании была сформирована междисциплинарная группа из шести экспертов (2 гематолога, 2 иммунолога и 2 педиатра, специализирующиеся на изучении и лечении иммунодефицитов), которая провела обзор литературы и подготовила документ на основе соглашений, достигнутых в ходе очной встречи [65].

563

В разработанном документе определены гематологические и негематологические заболевания, которые входят в группу риска развития ВИД у взрослых и детей, находящихся в отделениях первичной медико-санитарной помощи и в отделениях гематологии и онкологии. Цитопения и некоторые лимфопролиферативные заболевания являются ключевыми диагностическими показателями. Диагноз должен основываться на подробном

568

569 анамнезе, физикальном обследовании, общем анализе крови и стандартных
570 лабораторных исследованиях. Иммунологические и гематологические
571 исследования, включенные в диагностический процесс, зависят от уровня
572 оказания предполагаемой медицинской помощи. Пациенты, являющиеся
573 кандидатами на заместительную терапию иммуноглобулинами, должны
574 тщательно отбираться, и лечение должно быть начато как можно скорее,
575 чтобы избежать развития осложнений. В документе описаны процедуры
576 наблюдения за такими пациентами.

577 Инфекционные осложнения после аллогенной трансплантации
578 гемопоэтических стволовых клеток также остаются серьезной клинической
579 проблемой. Немецкое общество гематологии и медицинской онкологии
580 (DGHO) разработало руководство, содержащее клинические рекомендации по
581 профилактике вирусных, бактериальных, паразитарных и грибковых
582 заболеваний и рекомендации по вакцинации у больных с аллогенной
583 трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Рекомендации
584 подготовлены с использованием методов, соответствующих критериям
585 доказательной медицины [77].

586 *Другие причины*

587 Число потенциальных факторов риска развития ВИД неуклонно растет
588 по мере накопления новых знаний. Так, показано, что цирроз печени приводит
589 к дисфункции клеток Купфера, резидентных макрофагов печени, что приводит
590 к нарушению клиренса патогенов и толерантности к эндотоксинам. Цирроз
591 связан со снижением продукции острофазовых белков, нарушением функции
592 нейтрофилов и дефицитом компонентов комплемента, что в совокупности
593 способствует повышению риска спонтанного бактериального перитонита и
594 системных инфекций [6].

595 Функциональная гипоспления, наблюдаемая у пациентов с
596 серповидноклеточной анемией, ассоциирована с иммунодефицитом и
597 предрасполагает к бактериальным инфекциям [27]. Тимэктомия, особенно
598 проведенная в раннем возрасте, может значительно снизить продукцию Т-
599 клеток, что приводит к ослаблению адаптивного иммунного ответа [13].
600 Лучевая терапия, особенно при воздействии на костный мозг или лимфоидные
601 ткани, вызывает лимфопению и нейтропению, увеличивая риск инфекций
602 [72]. Плазмаферез, используемый для удаления патогенных антител, также
603 может привести к истощению защитных иммуноглобулинов [25].
604 Врожденные пороки сердца, ишемическая болезнь сердца ассоциированы с
605 развитием ВИД, что способствует повышенному риску инфекций и
606 смертности [53].

607 Подводя итог этому разделу обзора, следует сказать, что количество
608 причин, которые могут потенциально ослабить функцию иммунной системы,
609 ошеломляет. Однако в большинстве случаев иммунная система
610 функционирует исправно, и это обусловлено рядом механизмов,
611 обеспечивающих ее надежность [3]. К их числу относится структурная
612 организация иммунной системы, представленная центральными и

613 периферическими органами, популяциями и субпопуляциями лимфоидных и
614 фагоцитирующих клеток, факторами врожденного иммунитета, тесно
615 взаимодействующими между собой. Надежность поддерживается «внешними
616 корректировщиками» функций иммунной системы со стороны
617 нейроэндокринной системы, а также наличием субпопуляций клеток,
618 цитокинов, выполняющих дублирующие функции [3]. Принцип дублирования
619 (резервирования) является универсальным и присущ любой гомеостатической
620 системе организма. Видимо, снижение надежности иммунной системы -
621 развитие ВИД - возможно после значительных воздействий факторов риска,
622 действующих, как правило, совместно.

623 Нам представляется, что это положение имеет большой практический
624 смысл, поскольку нацеливает врача на раннее определение этих факторов
625 риска ВИД на этапах клинического и лабораторного обследования больного.
626 Оно также направлено на устранение или минимизацию действия факторов
627 риска и способствует принятию обоснованных решений о диагнозе,
628 назначении медикаментозного и медикаментозного лечения. Важно отметить,
629 что в своих действиях врач должен руководствоваться положением о том, что
630 в большинстве случаев, при своевременной диагностике, ВИД потенциально
631 обратим [60].

632 **Клиническая картина инфекционного синдрома при ВИД**

633 Клиническая картина инфекций при ВИД разнообразна, зависит от вида
634 возбудителя, локализации воспаления и часто напоминает симптомы
635 первичных иммунодефицитов [75, 56, 70, 29, 50]. Наиболее распространенным
636 и характерным признаком ВИД являются рецидивирующие бактериальные
637 инфекции, особенно дыхательных путей. У пациентов часто наблюдаются
638 повторные и тяжелые синусно-пульмональные инфекции, включая средний
639 отит, синусит, бронхит и пневмонию [50]. Особенно распространены
640 инфекции, вызванные инкапсулированными бактериями, такими как
641 *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [56]. Также могут
642 наблюдаться желудочно-кишечные инфекции, например, вызванные *Giardia*
643 *lamblia* или *Campylobacter*, и персистирующая диарея [50,74]. В некоторых
644 случаях у пациентов выявляются инфекции кожи и мягких тканей, чаще всего
645 вызываемые стафилококками или стрептококками. Вирусная инфекция
646 представлена, цитомегаловирусами, вирусом Эпштейна-Барр и другими
647 герпес-вирусами, реже корью, краснухой, вирусами гепатитов и др. [75].

648 Показано, что среднее годовое число «любых инфекций» в период после
649 постановки диагноза ВИД у больных гемобластозами составило 19,1 (SD 40,5),
650 а годовое число тяжелых инфекций 1,5 (SD 3,9) [35]. В общей сложности
651 46,4% (n = 1888) пациентов перенесли 10 208 тяжелых инфекций в период
652 после постановки диагноза ВИД, при этом у 15,4% пациентов за период
653 наблюдения было зарегистрировано ≥ 3 тяжелых инфекций.

654 Из 10 208 тяжелых инфекций 34,0 % были бактериальными, 11,6% —
655 вирусными и 6,3% — грибковыми. У 48,2% возбудитель не был определен.
656 Инфекции локализовались в нижних дыхательных путях у 26,2%,

657 коже/подкожной клетчатке у 7,6%, желудочно-кишечном тракте у 4,8%,
658 инфекции мочевыводящих путей у 4,8%, верхних дыхательных путях у 3,9%,
659 бактериемия/септицемия у 27,5%. В этом исследовании было также показано,
660 что в когорте 9253 пациентов с множественной миеломой инфекции были
661 основной причиной заболеваемости и смертности, с семикратным
662 увеличением риска развития бактериальной инфекции и десятикратным
663 увеличением риска вирусных инфекций [35].

664 Вот издержки медицины: по мере того, как новые, более эффективные
665 иммуносупрессивные препараты становятся достоянием практики,
666 повышение выживаемости при злокачественных новообразованиях будет
667 сопровождаться сопутствующим ростом распространенности ВИД [58].

668 Отсутствие понятия «клинически значимой» инфекции при ВИД,
669 требующей вмешательств, долгое время вносило неопределенность в
670 отношении постановки диагноза, дополнительного обследования и лечения.
671 Американская академия аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI)
672 предложила использовать критерии тяжелых и рецидивирующих инфекций
673 какстораживающие факторы развития ВИД и показания для обследования,
674 в том числе специального иммунологического [56].

675 ***Определения тяжелых и рецидивирующих инфекций по критериям***
676 ***AAAAI (адаптировано).***

677 **Тяжелые инфекции:**

- 678 1. Два и более обострения, требующие визитов в отделение
679 неотложной помощи или стационарного лечения.
- 680 2. Внутривенное применение антибиотиков при обострении.
- 681 3. Применение противoinфекционной терапии (антибактериальных,
682 противовирусных и противогрибковых препаратов) в лечебных, а не
683 профилактических целях.

684 **Рецидивирующие инфекции (в течение года):**

- 685 1. Более четырех новых инфекций уха в течение года.
- 686 2. Более двух тяжелых синуситов.
- 687 3. Более двух пневмоний.
- 688 4. Более двух глубоких инфекций, включая септицемию.

689 **Обследование при подозрении на ВИД**

690 При подозрении на иммунодефицит обследование пациента следует
691 начинать с подробного сбора анамнеза и тщательного физикального
692 обследования [60,59]. При этом следует помнить, что больной с ВИД - это в
693 большинстве случаев мультиморбидный больной, поскольку он полностью
694 удовлетворяет критериям мультиморбидности - два и более заболевания или
695 синдрома у больного [41]. Такое понимание больного с ВИД - это отдельная,
696 очень сложная проблема, требующая специального рассмотрения. В анамнезе
697 рекомендуют оценить рецидивирующие, тяжелые или необычные инфекции,
698 возраст начала заболевания, реакцию на антибиотики или профилактическое
699 лечение, а также наличие в анамнезе хронических воспалительных,
700 аутоиммунных или аллергических заболеваний. Следует изучить семейный

701 анамнез, указывающий на иммунодефицит, наличие сопутствующих
702 заболеваний, которые могут привести к ВИД, принимаемые в прошлом и в
703 настоящее время лекарственные препараты, а также результаты предыдущих
704 иммунологических обследований. Кроме того, следует оценить данные о
705 результатах вакцинации и симптомы, указывающие на гемобластозы или
706 другие скрытые неоплазии. При физикальном обследовании рекомендуют
707 обращать внимание на признаки хронических инфекций, аутоиммунных
708 заболеваний или системной иммунной дисфункции, включая спленомегалию,
709 лимфаденопатию, недостаточность питания, признаки хронических
710 заболеваний легких или желудочно-кишечного тракта, а также изменения
711 кожи и слизистых [60].

712 Другие признаки иммунодефицита у взрослых, которые не следует
713 игнорировать, включают хроническую диарею и бронхоэктазы [79,20].

714 После результатов анамнеза и физикального обследования полезно
715 воспользоваться скрининговыми признаками ПИД, рекомендованными
716 Европейским обществом иммунодефицитов (ESID) и Фондом Джеффри
717 Моделла (JMF) [60]. Критерии Фонда Джеффри Моделла, предназначенные
718 для скрининга ПИД, были валидизированы также и у пациентов с ВИД [20].

719 ***Признаки ESID (наличие ≥ 1 критерия)***

720 1. Четыре или более инфекций, требующих антибиотикотерапии в
721 течение одного года (отит, бронхит, синусит, пневмония).

722 2. Рецидивирующие инфекции или инфекции, требующие
723 длительной антибактериальной терапии.

724 3. Две или более тяжелых бактериальных инфекции (остеомиелит,
725 менингит, сепсис, флегмона).

726 4. Две или более рентгенологически подтвержденные пневмонии в
727 течение 3 лет.

728 5. Инфекция необычной локализации или с нетипичным
729 возбудителем.

730 6. Семейный анамнез первичного иммунодефицита.

731 ***Признаки Фонда Джеффри Моделла (наличие ≥ 2 критериев)***

732 1. Две или более новых инфекций уха в течение одного года.

733 2. Две или более инфекции придаточных пазух носа в течение одного
734 года при отсутствии аллергии.

735 3. Одна пневмония в год в течение более одного года.

736 4. Хроническая диарея с потерей массы тела.

737 5. Рецидивирующие вирусные инфекции (частые простудные
738 заболевания, герпес, бородавки, кондиломы).

739 6. Периодическая необходимость внутривенного введения
740 антибиотиков для лечения инфекций.

741 7. Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи или внутренних
742 органов.

743 8. Персистирующий кандидоз или грибковые инфекции кожи и
744 других органов.

745 9. Инфицирование обычно малопатогенными бактериями (в том
746 числе микобактериями, сходными с туберкулезом).

747 10. Семейный анамнез первичного иммунодефицита.

748 По результатам обследования, которое предполагает наличие ВИД,
749 целесообразно [60] проведение лабораторного тестирования, которое
750 включает два этапа, предложенные для диагностики врожденных изменений
751 иммунитета [52].

752 *Этап 1*

753 1. Общий анализ крови.

754 2. Уровень иммуноглобулинов IgG, IgA и IgM в сыворотке крови,
755 включая подклассы IgG.

756 3. Анализы функции почек и печени.

757 4. Альбумин.

758 5. С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

759 6. Исключение хронических инфекций: ВИЧ, вирусный гепатит В,
760 вирусный гепатит С, туберкулез.

761 7. Тиреотропный гормон (ТТГ) и HbA1c.

762 8. Электрофорез сывороточных белков.

763 9. Оценка пищевого рациона и аппетита.

764 *Этап 2*

765 1. Анализ субпопуляций лимфоцитов (как минимум: CD3⁺, CD4⁺,
766 CD8⁺, В- и NK-клетки).

767 2. Специфический гуморальный ответ на
768 белковые/конъюгированные антигены (например, столбняк, дифтерия,
769 *Haemophilus influenzae* серотипа b).

770 3. Специфический гуморальный ответ на полисахаридные антигены
771 (например, *Streptococcus pneumoniae*).

772 4. Скрининг классического пути комплемента (обязательно);
773 скрининг альтернативного пути — при подозрении на дефект.

774 **Примечание.** Лабораторное тестирование рекомендуется проводить
775 через 4–6 недель после перенесенной острой инфекции.

776 Первый этап включает оценку вторичных причин, включая некоторые
777 хронические инфекции, а также общий анализ крови и уровень общих
778 сывороточных иммуноглобулинов.

779 Второй этап предусматривает более углубленную оценку клеточного и
780 гуморального иммунитета, а также активности классического и
781 альтернативного пути активации комплемента. Желательно, чтобы этот и
782 предшествующие этапы, включая результаты анамнеза и физикального
783 обследования, были оценены иммунологом совместно с лечащим врачом.
784 Важно подчеркнуть, что обследование индивидуально для каждого случая и
785 может быть расширено за счет включения оценки подклассов IgG, анализа
786 пролиферации лимфоцитов, исследования функции нейтрофилов,
787 генетического скрининга и пр. [60]. В определенных ситуациях следует
788 учитывать исходные показатели функции легких и КТ грудной клетки для

789 выявления интерстициального заболевания легких, бронхоэктатической
790 болезни [79] или тимомы [60].

791 Оценка специфического гуморального иммунитета с помощью
792 диагностической вакцинации является важнейшей частью оценки
793 интегральной функции продукции антител. В идеале следует оценивать как
794 белковый, так и полисахаридный антигенный ответ. Рекомендуются измерение
795 исходных и поствакцинальных титров антител к столбнячному и
796 дифтерийному анатоксинам, а также к пневмококковой полисахаридной
797 вакцине. Поствакцинальные титры обычно измеряют через 4–6 недель после
798 иммунизации с учетом необходимого времени для формирования антител [5].

799 Адекватный ответ обычно определяется как четырехкратное увеличение
800 титров специфических антител по сравнению с исходным уровнем или
801 достижение концентраций антител выше установленных защитных порогов
802 (например, $\geq 0,35$ мкг/мл как минимум для 50–70% протестированных
803 серотипов пневмококка в зависимости от местных лабораторных стандартов)
804 [5].

805 Отсутствие или сохранение этих ответов на вакцины однозначно
806 указывает на функциональный дефект гуморального иммунитета, даже если
807 общий уровень иммуноглобулинов находится в пределах нормы. Однако,
808 учитывая все более широкое использование вакцин во многих программах
809 иммунизации, интерпретация ответов стала более сложной, поскольку
810 результаты при отдельных серотипах могут различаться. Ситуация
811 осложняется еще и тем, что практика вакцинации различается в зависимости
812 от региона и страны [5].

813 Отклонения от референтных показателей сывороточных
814 иммуноглобулинов или общего количества клеток крови могут временно
815 наблюдаться в период острой инфекции. Поэтому обычно рекомендуется
816 подождать 4–6 недель после разрешения последней острой инфекции, прежде
817 чем проводить оценку иммунодефицита. Неизменные результаты оценки
818 иммунного статуса не исключают наличие иммунодефицита, особенно у
819 пациентов с рецидивирующими, тяжелыми или необычными инфекциями
820 [60]. Следует отметить, что это положение согласуется с нашими
821 результатами, полученными ранее, которые свидетельствуют о том, что
822 изменения показателей иммунного статуса выявляются у 60–70% больных с
823 клиническими признаками иммунодефицита [3]. Если клинические данные
824 убедительно предполагают ВИД, несмотря на нормальные лабораторные
825 показатели, необходимо направление к иммунологу для дальнейшего
826 обследования и долгосрочного наблюдения [60,52,3].

827 Завершая этот раздел обзора, следует отметить, что в настоящее время
828 разрабатываются основанные на экспертных заключениях дополнительные
829 системы оценки для раннего выявления пациентов с иммунодефицитом. Эти
830 системы оценки направлены на повышение точности ранней диагностики в
831 учреждениях первичной медико-санитарной помощи [20]. Справедливости
832 ради необходимо отметить, что в 1997 году один из авторов обзора с

833 коллегами разработали автоматическое рабочее место «Вторичный
834 иммунодефицит» (АРМ - ВИД), которое включало вопросы, касающиеся
835 характеристики инфекционного синдрома у лиц с различными факторами
836 риска [3]. Программа позволяла выделять несколько подгрупп
837 предполагаемого ВИД, различающихся по тяжести течения, и могла давать
838 индивидуальные общие немедикаментозные рекомендации по лечению и, по
839 показаниям, консультацию иммунолога. Программа успешно использовалась
840 при проведении комплексных научных экспедиций СО РАМН и при
841 первичном скрининге ВИД у жителей разных регионов Алтайского края,
842 пострадавших от испытаний на Семипалатинском полигоне [3].

843 Прежде чем обсудить основные принципы лечения, уместно попытаться
844 дать определение ВИД. Первый вариант дефиниции был нами представлен
845 достаточно давно [3] и к сегодняшнему дню претерпел только стилистические
846 изменения. Формулируя определение, мы исходили из основных постулатов
847 пропедевтики внутренних болезней, касающихся понятий симптома,
848 синдрома и симптомокомплекса. Напомним, что симптом это признак
849 болезни, определяемый в результате опроса больного, физикального и
850 лабораторного обследования. Особо подчеркнем, что показатели иммунного
851 статуса это тоже признаки болезни. Патогенетически взаимосвязанные
852 симптомы называют синдромом, в отличие от простого сочетания симптомов
853 - симптомокомплекса. Примеров синдромов множество: синдром
854 раздраженного кишечника, синдром хронической усталости, метаболический
855 синдром, синдром активации тучных клеток, синдром «ленивых лейкоцитов»
856 Миллера и др. Отметим, что при метаболическом синдроме клинические
857 признаки патогенетически сочетаются с лабораторными - дислипидемией.
858 Отсюда наше определение ВИД, под которым мы понимаем приобретенный
859 клинико-иммунологический синдром, характеризующийся тяжелыми и/или
860 рецидивирующими инфекциями, снижением содержания и функции клеток и
861 медиаторов врожденного и адаптивного иммунитета. Исходя из определения,
862 ВИД включает в себя как клинические, так и лабораторные симптомы и, как
863 следует из предшествующих разделов обзора, представляет обширную и
864 разнородную группу больных. Важно отметить, что ВИД является во всех
865 случаях составной частью патогенеза тех групп болезней, при которых он
866 формируется, входит в состав мультиморбидности, приводя к утяжелению
867 бремени болезни, увеличению лекарственной нагрузки, финансовых затрат и
868 частоты неблагоприятных исходов.

869 **Терапия ВИД**

870 ***Основные принципы лечения ВИД***

871 Лечение ВИД основано на нескольких принципах: выявление и лечение
872 первопричины, профилактика инфекций, лечение измененных нарушений
873 иммунитета. Лечение причины направлено на устранение или минимизацию
874 действия основного заболевания и факторов риска с целью прекратить или
875 замедлить прогрессирование иммунодефицита [60,75,70,59].

876 Риск инфицирования значительно варьирует в зависимости от основного
 877 заболевания, иммуносупрессивной терапии и клинических характеристик
 878 пациента. Как правило, риск инфицирования низок у молодых людей без
 879 серьезных сопутствующих заболеваний, получающих один
 880 иммуносупрессивный препарат. Больных, находящихся на комбинированной
 881 иммуносупрессивной терапии или больных с солидными опухолями, не
 882 получающих химиотерапию, относят к группе среднего риска. Пациенты с
 883 гемобластозами, принимающие интенсивную химиотерапию, пациенты с
 884 ВИЧ-инфекцией и числом CD4-клеток ниже 200/мм³ входят в группу
 885 высокого риска [60]. Авторы такого разделения предлагают
 886 дифференцированный подход к последующим вмешательствам. Так, больным
 887 с низким риском рекомендован целевой скрининг (например, на латентный
 888 туберкулез при наличии анти-TNF терапии) и вакцинация, в то время как
 889 пациентам с высоким риском дополнительно требуются более обширный
 890 скрининг, противовирусная и противогрибковая профилактика, а также
 891 мониторинг инфекции, например, цитомегаловирусной [60].

892 **Общие профилактические меры при ВИД**

893 Профилактика инфекции включает, в первую очередь, общие меры
 894 гигиены: дезинфекция рук, ношение защитных масок при контакте с большим
 895 количеством людей в закрытых помещениях и избегание тесного контакта с
 896 больными [32].

897 Раннее выявление инфекции и вмешательство имеют решающее
 898 значение, поскольку инфекции могут протекать атипично, быстро
 899 прогрессировать и приводить к серьезным осложнениям. Пациентов следует
 900 обучать распознавать начальные признаки болезни, включая лихорадку,
 901 постоянный кашель, одышку, необъяснимую потерю веса, рецидивирующую
 902 диарею или локальную боль и отек. Больных следует проинструктировать о
 903 необходимости немедленного обращения за медицинской помощью при
 904 появлении любого из этих симптомов для ранней диагностики и
 905 своевременного лечения [32].

906 **Антимикробная профилактика с учетом инфекционного риска**

907 При подозрении на инфицирование визиты к врачу должны включать
 908 клиническое обследование, лабораторный мониторинг и индивидуальную
 909 корректировку профилактических или терапевтических стратегий в
 910 зависимости от прогрессирования заболевания и возникающих осложнений.

911 Пациентам с высоким риском инфекции, например, реципиентам
 912 трансплантатов, реципиентам клеточной терапии, ВИЧ-инфицированным с
 913 числом CD4 менее 200 клеток/ мм³ может потребоваться специфическая
 914 антимикробная профилактика. Больным с клеточным иммунодефицитом
 915 рекомендуется профилактика *Pneumocystis jirovecii* [46]. Первая линия
 916 профилактики предусматривает применение триметоприм-сульфаметоксазола
 917 (TMP-SMX), который также обеспечивает защиту от *Toxoplasma gondii*. Если
 918 TMP-SMX невозможно использовать, альтернативными препаратами для
 919 лечения *Pneumocystis jirovecii* являются атовакуон или пентамидин в

920 аэрозольной форме. Профилактика токсоплазмоза также рекомендуется
921 пациентам с высоким риском, включая ВИЧ-инфицированных лиц с
922 положительным серологическим статусом на токсоплазму и числом CD4
923 менее 200 клеток/мм³ [54]. Альтернативой использования TMP-SMX у
924 больных с риском токсоплазмоза может служить дапсон в сочетании с
925 пириметамином и фолиновой кислотой. Учитывая сложность действия и
926 потенциальную токсичность препаратов, их предпочтительно назначать по
927 рекомендации специалиста по инфекционным заболеваниям или иммунолога.

928 В особых случаях может потребоваться и другая антибактериальная
929 профилактика. Так, длительная профилактика пенициллином рекомендуется
930 пациентам с активной реакцией «трансплантат против хозяина» после
931 аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток из-за
932 повышенной восприимчивости к рецидивирующим бактериальным
933 инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями [77].

934 Пациентам, не вакцинированным против *Neisseria meningitidis* и
935 получающим лечение экулизумабом, содержащим антитело к C5,
936 рекомендуется профилактическая пенициллиновая терапия. Оптимальная
937 продолжительность профилактики и ее необходимость у вакцинированных
938 пациентов остаются предметом дискуссий [47, 80]. Противогрибковая
939 профилактика флуконазолом или азолами, активными в отношении плесневых
940 грибов, оправдана в периоды длительной тяжелой нейтропении у пациентов с
941 гемобластомами, получающих интенсивную химиотерапию и/или аллогенную
942 трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [57, 77].
943 Противовирусная профилактика против вируса простого герпеса и вируса
944 ветряной оспы также обычно рекомендуется пациентам из группы высокого
945 риска, особенно с клеточным иммунодефицитом [9]. Профилактика
946 цитомегаловирусной инфекции (летермовир, ганцикловир) или мониторинг
947 ЦМВ с помощью ПЦР крови и превентивная терапия при выявлении вирусной
948 нагрузки выше определенных пороговых значений, как правило, назначаются
949 реципиентам трансплантата из группы риска [39, 43]. Профилактика вируса
950 гепатита В может потребоваться некоторым пациентам из группы высокого
951 риска (например, пациентам с хронической инфекцией HBsAg⁺, получающим
952 ритуксимаб, длительную терапию кортикостероидами или химиотерапию)
953 [40,67,62]. Лечение латентной туберкулезной инфекции следует
954 рассматривать в случае приема больными ингибиторов TNF-α, длительной
955 терапии кортикостероидами или химиотерапии [48].

956 **Терапия вакцинами**

957 Решающее значение для снижения риска инфицирования,
958 заболеваемости и смертности у пациентов с ВИД имеет вакцинация. В связи с
959 гетерогенностью ВИД и ограниченностью клинических данных,
960 рекомендации по вакцинации в основном основаны на мнениях экспертов [82].

961 Недостаточная эффективность и безопасность вакцин остаются
962 наиболее важными проблемами, связанными с вакцинацией группы
963 пациентов, которым она показана. Хотя вакцинация против *S. pneumoniae* и

964 гриппа, как правило, рекомендуется всем пациентам с ВИД, другие вакцины и
965 схемы вакцинации должны быть индивидуализированы и применяться в
966 соответствии с основным заболеванием. Правильное время введения вакцины
967 также имеет важное значение и может зависеть от многих факторов, таких, как
968 сопутствующая иммуносупрессивная терапия или осложнения, связанные с
969 заболеванием. В целом, рекомендуется поощрять вакцинацию на ранней стадии
970 заболевания или до начала иммуносупрессии, поскольку прогрессирование
971 заболевания может дополнительно ослабить иммунитет и ответ на
972 вакцинацию [82].

973 Для оптимального эффекта вакцины рекомендуют вводить сразу после
974 постановки диагноза иммунодефицита или до начала иммуносупрессивной
975 терапии. Больным с иммунодефицитом, а в некоторых случаях и членам их
976 семей, следует избегать применения живых аттенуированных вакцин, таких,
977 как вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи, живых
978 аттенуированных вакцин против гриппа, ветряной оспы и желтой лихорадки
979 из-за риска неконтролируемой репликации ослабленного возбудителя.
980 Иммуногенность неживых вакцин считается неоптимальной у пациентов с
981 иммунодефицитом. Рекомендуется ревакцинация после трансплантации
982 костного мозга и клеточной терапии. Качество ответа на вакцины у пациентов
983 с ВИД часто неудовлетворительное и зависит от основного заболевания. По
984 этой причине члены семьи, близкие контакты и лица, осуществляющие уход,
985 также должны быть вакцинированы для снижения риска заражения [60, 82].

986 Рекомендуется ежегодная сезонная вакцинация против гриппа и COVID-
987 19 осенью/зимой. При пневмококковых инфекциях рекомендуется
988 конъюгированная пневмококковая вакцина (предпочтительно 20-валентная).
989 Рекомбинантная адьювантная вакцина против опоясывающего лишая
990 показана всем серопозитивным по вирусу опоясывающего лишая лицам.
991 Дополнительные вакцинации могут быть рекомендованы в зависимости от
992 иммунодефицита (например, *Neisseria meningitidis* у пациентов с
993 аспленической инфекцией или пациентов, получающих экулизумаб) и
994 контактов с инфекцией [60, 82].

995 Вакцинация против респираторно-синцитиального вируса
996 рекомендована Центрами по контролю и профилактике заболеваний всем
997 взрослым в возрасте 75 лет и старше, а также взрослым в возрасте от 60 до 74
998 лет с повышенным риском развития тяжелой формы вирусной инфекции.
999 Необходимость вакцинации до 60 лет должна оцениваться в каждом
1000 конкретном случае [61].

1001 Необходимо помнить, что в связи с многочисленными сложностями,
1002 связанными с вакцинацией пациентов с измененным иммунитетом, во всех
1003 центрах, где они лечатся, должны быть специалисты по вакцинации, а также
1004 следует поощрять исследования по изучению эффективности вакцинации у
1005 пациентов с ВИД [82].

1006 ***Заместительная терапия иммуноглобулинами***

1007 Заместительная терапия иммуноглобулинами играет решающую роль в
1008 снижении риска инфекций у пациентов с гипогаммаглобулинемией. Хотя
1009 уровень общего сывороточного IgG ниже 4 г/л часто считается весомым
1010 показанием для дальнейшего обследования, диагностические критерии ESID
1011 [22] подчеркивают необходимость комплексной оценки, включая не только
1012 уровни Ig, но и анамнез, результаты физикального, лабораторного, в том числе
1013 иммунологического, обследования для решения о начале заместительной
1014 терапии иммуноглобулинами (ЗТИГ).

1015 Исследования у пациентов с общей вариабельной иммунологической
1016 недостаточностью показали, что риск инфекций, особенно пневмонии,
1017 значительно возрастает при снижении уровня сывороточного IgG ниже 3,0 г/л
1018 [11]. Более того, пациенты с персистирующим очень низким уровнем IgG (<1,0
1019 г/л) обычно считаются подверженными высокому риску развития тяжелых и
1020 потенциально опасных для жизни инфекций. В таких случаях ЗТИГ обычно
1021 назначают даже при отсутствии выраженных инфекций в анамнезе [4].

1022 Общепринято, что ЗТИГ должна быть направлена на поддержание
1023 минимального уровня сывороточного IgG не менее 5,0 г/л [55]. Более высокие
1024 целевые уровни (8–10 г/л) рекомендуются для некоторых групп пациентов
1025 высокого риска, таких как пациенты с бронхоэктазами или хроническими
1026 заболеваниями легких [79]. Напротив, роль ЗТИГ у пациентов с
1027 гемобластомами и реципиентов трансплантата костного мозга изучена меньше
1028 и остается спорной [36].

1029 Учитывая отсутствие единой стратегии ЗТИГ, Тайваньский колледж
1030 ревматологии (ТКР) поставил перед собой цель создать консенсусные
1031 рекомендации по скринингу, диагностике и лечению вторичной
1032 гипогаммаглобулинемии при системных аутоиммунных ревматических
1033 заболеваниях [73]. Рекомендации были разработаны на основе анализа и
1034 обсуждения новых данных по проблеме в ходе очного заседания комитета ТКР
1035 (девять иммунологов и ревматологов). Использовался модифицированный
1036 процесс Дельфи и методология GRADE. В документе подчеркнута
1037 эффективность профилактики инфекций путем оценки риска, своевременного
1038 и регулярного мониторинга уровня IgG, ранней терапии. Рекомендации также
1039 включали сведения о противoinфекционной терапии и ЗТИГ, предлагая
1040 ревматологам обоснованные сведения по лечению ВИД с нарушением
1041 гуморального иммунитета. Материалы консенсуса будут регулярно
1042 пополняться по мере появления новых данных.

1043 Результатам применения ЗТИГ посвящен систематический обзор
1044 англоязычных статей за 1994–2020 годы, посвященных клиническому
1045 бремени ВИД, обусловленному гемобластомами или трансплантацией
1046 костного мозга и эффективности применения терапии иммуноглобулинами
1047 [51]. Показано, что дефиниции ВИД и пороговых значений сывороточного
1048 иммуноглобулина G различались во всех 24 исследованиях, соответствующих
1049 критериям отбора. В нескольких исследованиях лечение иммуноглобулинами

1050 ассоциировалось со значительным снижением частоты инфекций и
1051 использования антимикробных препаратов. Однако в одной работе
1052 статистически значимого снижения использования антибиотиков при терапии
1053 иммуноглобулинами обнаружено не было. Авторы заключают, что в целом
1054 результаты демонстрируют ряд положительных эффектов терапии
1055 иммуноглобулинами в отношении клинических исходов и качества жизни.
1056 Однако разрозненность определений, нечастое предоставление статистически
1057 значимых данных и скудность результатов клинических исследований после
1058 2020-х годов указывают на необходимость дальнейшего изучения этой
1059 области.

1060 **2 Заключение**

1061 Иммунодефицит у взрослых встречается чаще, чем принято считать, и
1062 во многих случаях остается недиагностированным вследствие своей
1063 гетерогенности. Разнородность ВИД обусловлена множеством причин
1064 (факторов риска), которые способствуют инициации иммунодефицита и число
1065 которых неуклонно растет по мере накопления новых знаний.

1066 Количество рандомизированных контролируемых исследований ВИД
1067 ограничено, в них использовались различные определения, протоколы
1068 исследований, исходы и схемы поддерживающей терапии. Эта гетерогенность
1069 работ значительно затрудняет перенос результатов исследований в
1070 клиническую практику. Поэтому большинство работ, цитируемых в обзоре и
1071 посвященных диагностике и лечению ВИД, основаны либо на согласованном
1072 мнении экспертных групп, в состав которых наряду с иммунологами входят
1073 клиницисты различных специальностей, либо на клиническом опыте и/или
1074 экстраполяции данных, полученных в более ранних исследованиях ВИД и
1075 ПИД.

1076 Есть основания считать, что инициация ВИД обусловлена снижением
1077 надежности функции иммунной системы вследствие действия, часто
1078 сочетаного, факторов риска. Первым клиническим признаком снижения
1079 надежности является появление часто рецидивирующих и/или тяжелых
1080 инфекций. Распространенность, локализация, характеристика инфекций
1081 достаточно хорошо охарактеризованы. Представлены согласованные,
1082 разработанные различными зарубежными экспертными группами критерии
1083 тяжелых и часто рецидивирующих инфекций. Обследование больного с
1084 подозрением на ВИД начинают с классического клинического обследования,
1085 на основании результатов которого определяется программа
1086 инструментального и лабораторного обследования. Следует особо отметить,
1087 что неизменные результаты первичной оценки больного с подозрением на
1088 ВИД, включая оценку иммунного статуса, не исключают иммунодефицита,
1089 особенно у пациентов из группы высокого риска. Существует разрыв между
1090 выраженностью и продолжительностью инфекционного синдрома у больного
1091 и возможностью верифицировать ВИД с помощью показателей иммунного
1092 статуса, ограниченный набор которых не всегда способен выявлять
1093 имеющиеся изменения. Поэтому пациентов с тяжелыми и рецидивирующими

1094 инфекциями, слабым ответом на вакцинацию и другими клиническими
1095 признаками, позволяющими предполагать иммунодефицит, рекомендуют
1096 направлять к иммунологу для дальнейшего комплексного обследования,
1097 индивидуального лечения и наблюдения.

1098 Судя по анализу литературы, требуется больше доказательств
1099 эффективности применения различных комбинаций антибактериальных,
1100 противовирусных, противогрибковых препаратов, терапии вакцинами и ЗТИГ
1101 у больных ВИД.

1102 ВИД в большинстве случаев входит в состав мультиморбидных
1103 заболеваний. Отсюда возникают новые проблемы, поскольку известно, что
1104 мультиморбидность приводит к ухудшению качества жизни, депрессии,
1105 полипрагмазии, проблемам трудовой деятельности и большим социально-
1106 экономическим издержкам. Лечение мультиморбидного больного также
1107 затруднено, поскольку система здравоохранения ориентирована на терапию
1108 отдельных заболеваний, а не для комплексного, пациент-ориентированного
1109 лечения. Мультиморбидный больной с ВИД - это крайне разнородная группа
1110 пациентов, которая требует междисциплинарного подхода в наблюдении и
1111 лечении, включающего участие команды врачей первичного звена,
1112 иммунологов, инфекционистов, гематологов, ревматологов, неврологов и
1113 других клиницистов. Консенсусное мнение мультидисциплинарной команды
1114 имеет решающее значение для оптимизации результатов лечения пациентов и
1115 предупреждения неблагоприятных исходов. При этом ключевой проблемой
1116 становится эффективность профессиональной коммуникации между членами
1117 команды. Преодоление этой проблемы возможно лишь по мере накопления
1118 совместного клинического опыта при наличии общих профессиональных
1119 взглядов и единой философии ведения пациентов.

1120 Учение о ВИД переживает очередную волну исследовательского
1121 интереса, которая привела не только к новым, достаточно хорошо
1122 структурированным знаниям, полезным для практики, но и обнажила много
1123 других проблем и вопросов.

1124 **Благодарности**

1125 Авторы благодарят Ширинскую Ольгу Михайловну за языковую и
1126 стилистическую корректуру рукописи.

1127 **Конфликт интересов**

1128 Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

1129 **Финансирование.**

1130 Подготовка обзора осуществлялась за счет средств, направленных на
1131 выполнение государственного задания НИИТПМ – филиал ИЦиГ, тема
1132 FWNR-2024-0002.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Ширинский Иван Валерьевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией изучения мультиморбидности ревматических заболеваний, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Российская федерация, 630090, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева 10;
Телефон: +79130186116

ORCID: 0000-0002-8603-3406

e-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

Ivan V. Shirinsky, MD, PhD, Doctor of Science, Leading Research scientist, Head of the Laboratory for the Study of Multimorbidity in Rheumatic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation, 630090, Lavrentjev ave.10
telephone: +79130186116

ORCID: 0000-0002-8603-3406

e-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Ширинский Валерий Степанович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения мультиморбидности ревматических заболеваний, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Российская федерация, 630090, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева 10

ORCID: 0000-0002-4922-9303

e-mail valery.shirinsky@gmail.com.

Valery S. Shirinsky, MD, PhD, Doctor of Science, Professor, Laboratory for the Study of Multimorbidity in Rheumatic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation, 630090, Lavrentjev ave., 10

ORCID 0000-0002-8603-3406

e-mail: valery.shirinsky@gmail.com.

Блок 3. Метаданные статьи

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

CURRENT CHALLENGES IN SECONDARY IMMUNODEFICIENCY: A
LITERATURE REVIEW

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ: ОБЗОР
SECONDARY IMMUNODEFICIENCY: REVIEW

Ключевые слова: вторичные иммунодефициты, факторы риска, признаки раннего иммунодефицита, тяжелая инфекция, этапы обследования больного с иммунодефицитом, иммунный статус, мультиморбидность, противои инфекционная терапия, вакциноотерапия, терапия иммуноглобулинами.

Keywords: secondary immunodeficiencies, risk factors, signs of early immunodeficiency, severe infection, stages of examination of a patient with immunodeficiency, immune status, multimorbidity, anti-infective therapy, vaccine therapy, immunoglobulin therapy.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 26,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 0.

16.01.2026

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
1	Малышева О. А., Ширинский В.С. Характеристика вторичного иммунодефицита у больных циркулярной дистонией. // Терапевтический архив. – 1999. – Т. 71, № 3. – С. 67-69.	<i>Malysheva, O. A., Shirinsky V. S. Characteristics of secondary immunodeficiency in patients with circular dystonia. // Therapeutic archive. - 1999. - V. 71, No. 3. - P. 67-69. (In Russ.)</i>	
2	Маянский Д. Н. Хроническое воспаление.- Медицина.- 1991.- 271 стр.	<i>Mayansky D. N. Chronic inflammation. - Medicine. - 1991. - 271 pages (In Russ.)</i>	
3	Ширинский В.С. Вторичные иммунодефициты - проблемы диагностики и лечения.- Новосибирск, СО РАМН, 111 стр.	<i>Shirinsky V.S. Secondary immunodeficiencies - problems of diagnosis and treatment. - Novosibirsk, SB RAMS, 111 p. (In Russ.)]</i>	
4	Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. Ann Allergy Asthma Immunol., 2007, Vol. 99, No.3, pp.281-3. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60665-5.		10.1016/S1081-1206(10)60665-5

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
5	Aguilar-Company, J., Fernández-Ruiz, M., García-Campelo, R., Garrido-Castro, A. C., & Ruiz-Camps, I. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Cell surface receptors and associated signaling pathways). <i>Clinical microbiology and infection</i> , 2018, Vol. 24, pp. 41-52. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.027		10.1016/j.cmi.2017.12.027
6	Albillos A, Martín-Mateos R, Van der Merwe S, Wiest R, Jalan R, Blvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. <i>Nat Rev Gastroenterol Hepatol.</i> , 2022, Vol. 19, No. 2, pp. 112-134. doi: 10.1038/s41575-021-00520-7.		10.1038/s41575-021-00520-7

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
7	Alukal JJ, Naqvi HA, Thuluvath PJ. Vaccination in Chronic Liver Disease: An Update. J Clin Exp Hepatol., 2022, Vol. 12, No. 3, pp. 937-947. doi: 10.1016/j.jceh.2021.12.003.		10.1016/j.jceh.2021.12.003
8	Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gymez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, Fernández-Ruiz M, Torre-Cisneros J. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). Clin Microbiol Infect. 2018, 24 Suppl 2, pp.10-20. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.025.		10.1016/j.cmi.2017.12.025
9	Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, Cooper B, Dubberke ER, Engemann AM,		10.6004/jnccn.2016.0093

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	Freifeld AG, Greene JN, Ito JI, Kaul DR, Lustberg ME, Montoya JG, Rolston K, Satyanarayana G, Segal B, Seo SK, Shoham S, Taplitz R, Topal J, Wilson JW, Hoffmann KG, Smith C. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw., 2016, Vol.14, No.7, pp. 882-913. doi: 10.6004/jnccn.2016.0093.		
10	Barreto ICDP, Barreto BAP, Cavalcante EGDN, Condino Neto A. Immunological deficiencies: more frequent than they seem to be. J Pediatr (Rio J)., 2021, Vol. 97, Suppl 1, pp.49-58. doi: 10.1016/j.jped.2020.10.009.		10.1016/j.jped.2020.10.009.
11	Bayrakci B, Ersoy F, Sanal O, Kiliz S, Metin A, Tezcan I. The efficacy of immunoglobulin		https://turkjpediatr.org/article/view/2721/2684

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). Turk J Pediatr., 2005, Vol.47, No. 3, pp. 239-46. PMID: 16250308.		
12	Bourke C.D., Berkley J.A., Prendergast A.J. Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition. Trends Immunol., 2016, Vol.37, pp. 386–398. doi: 10.1016/j.it.2016.04.003.		10.1016/j.it.2016.04.003.
13	Cavalcanti NV, Palmeira P, Jatene MB, de Barros Dorna M, Carneiro-Sampaio M. Early Thymectomy Is Associated With Long-Term Impairment of the Immune System: A Systematic Review. Front Immunol. 2021, Vol.12, pp.774 - 780. doi: 10.3389/fimmu.2021.774780.		10.3389/fimmu.2021.774780.
14	Chandra P, Grigsby SJ, Philips JA. Immune evasion and		10.1038/s41579-022-00763-4.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	provocation by Mycobacterium tuberculosis. Nat Rev Microbiol., 2022, Vol. 20, No.12, pp. 750-766. doi: 10.1038/s41579-022-00763-4.		
15	Chauvin M, Sauce D. Mechanisms of immune aging in HIV. Clin Sci (Lond)., 2022, Vol. 14, No.136(1), pp. 61-80. doi: 10.1042/CS20210344.		10.1042/CS20210344.
16	Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. J Allergy Clin Immunol., 2010, Vol.125(2 Suppl 2),pp.195-203. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.040.		10.1016/j.jaci.2009.08.040.
17	Daoud AK, Tayyar MA, Fouda IM, Harfeil NA. Effects of diabetes mellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions. J Immunotoxicol., 2009, Vol. 6, No.1, pp. 36-41. doi: 10.1080/15476910802604564.		10.1080/15476910802604564.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
18	Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol.,2023, Vol. 21, No. 3, pp.133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2		10.1038/s41579-022-00846-2
19	Elalouf A. Infections after organ transplantation and immune response. Transpl Immunol., 2023,Vol.77, pp.101798. doi: 10.1016/j.trim.2023.101798.		10.1016/j.trim.2023.101798.
20	Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. Front Immunol., 2022, Vol.13, pp.900055. doi: 10.3389/fimmu.2022.900055.		10.3389/fimmu.2022.900055.
21	Elkhalifa S, Salvo F, Elbashir H, Shafiq I, Isse S, Abuzakouk M, Medhat Gaber M, Bhana R. Secondary antibody		10.3389/fimmu.2025.1635094.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	deficiencies in the modern era: emerging trends, diagnostic pitfalls, and advances in personalised management. Front Immunol., 2025, Vol.16, pp.1635094. doi: 10.3389/fimmu.2025.1635094.		
22	ESID - European Society for Immunodeficiencies. https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/10-Warning-Signs-of-PID-General . Accessed 15 Apr 2024		https://esid.org/Working-Parties/Clinical-Working-Party/Resources/10-Warning-Signs-of-PID-General
23	Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. N Engl J Med., 2020, Vol. 383, No. 23, pp. 2255-2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131.		10.1056/NEJMra2026131.
24	Fernandez-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, Akan H, Carratala J, Aguado JM, Delaloye J. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus		10.1016/j.cmi.2018.01.029.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). Clin Microbiol Infect., 2018, Vol. 24 Suppl 2, pp. 2-9. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.029.		
25	Filomena CA, Filomena AP, Hudock J, Ballas SK. Evaluation of serum immunoglobulins by protein electrophoresis and rate nephelometry before and after therapeutic plasma exchange. Am J Clin Pathol., 1992, Vol. 98, No.2, pp. 243-8. doi: 10.1093/ajcp/98.2.243.		10.1093/ajcp/98.2.243.
26	Foley RN. Infectious complications in chronic dialysis patients. Perit Dial Int., 2008, Vol. 28, Suppl 3, pp.167-71. PMID: 18552250. doi: 10.1177/089686080802803s31.		10.1177/089686080802803s31
27	Giulietti G, Zama D, Conti F, Moratti M, Presutti MT, Belotti		10.3390/jcm11113037.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	T, Cantarini ME, Facchini E, Bassi M, Selva P, Magrini E, Lanari M, Pession A. In-Depth Immunological Typization of Children with Sickle Cell Disease: A Preliminary Insight into Its Plausible Correlation with Clinical Course and Hydroxyurea Therapy. J Clin Med., 2022, Vol. 27, No. 11(11), pp. 3037. doi: 10.3390/jcm11113037.		
28	Griffin DE. Measles immunity and immunosuppression. Curr Opin Virol., 2021, Vol. 46, pp. 9-14. doi: 10.1016/j.coviro.2020.08.002.		10.1016/j.coviro.2020.08.002.
29	Hanitsch LG. Prophylaktisches und therapeutisches Management erhöhter Infektionsanfälligkeit bei Immundefekten. Internist (Berl), 2022, Vol. 63, No. 5, pp. 484-492. doi: 10.1007/s00108-022-01326-8.12		10.1007/s00108-022-01326-8.12

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
30	Harpaz R Dahl RM, Dooling KL. Prevalence of Immunosuppression Among US Adults., JAMA, 2016, Vol. 316, No. 23, pp. 2547-2548. doi: 10.1001/jama.2016.16477.		10.1001/jama.2016.16477
31	Heizmann O, Koeller M, Muhr G, Oertli D, Schinkel C. Th1- and Th2-type cytokines in plasma after major trauma. J Trauma., 2008, Vol. 65 No. 6, pp. 1374-8. doi: 10.1097/TA.0b013e31818b257d.		10.1097/TA.0b013e31818b257d.
32	Howard J, Huang A, Li Z, Tufekci Z, Zimal V, van der Westhuizen HM, von Delft A, Price A, Fridman L, Tang LH, Tang V, Watson GL, Bax CE, Shaikh R, Questier F, Hernandez D, Chu LF, Ramirez CM, Rimoin AW. An evidence review of face masks against COVID-19. Proc Natl Acad Sci U S A., 2021, Vol. 118, No. 4,		10.1073/pnas.2014564118.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	e2014564118. doi: 10.1073/pnas.2014564118.		
33	Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. J Med Virol., 2021, Vol. 93, No.1, pp. 250-256. doi: 10.1002/jmv.26232.		10.1002/jmv.26232.
34	Joffre O, Nolte MA, Spizzi R, Reis e Sousa C. Inflammatory signals in dendritic cell activation and the induction of adaptive immunity. Immunol Rev., 2009, Vol. 227, No.1, pp. 234-47. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00718.x.		10.1111/j.1600-065X.2008.00718.x.
35	Jolles, S., Smith, B. D., Vinh, D. C., Mallick, R., Espinoza, G., DeKoven, M., & Divino, V. Risk factors for severe infections in secondary immunodeficiency: a retrospective US administrative claims study in patients with hematological malignancies. Leukemia & Lymphoma., 2021,		10.1080/10428194.2021.1992761

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	Vol. 63, no.1, pp. 64–73. doi: 10.1080/10428194.2021.1992761		
36	Kampouri E, Walti CS, Gauthier J, Hill JA. Managing hypogammaglobulinemia in patients treated with CAR-T-cell therapy: key points for clinicians. Expert Rev Hematol., 2022, Vol.15, No.4, pp.305-320. doi: 10.1080/17474086.2022.2063833.		10.1080/17474086.2022.2063833.
37	Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. J Clin Pathol., 2003, Vol. 56, No.1, pp. 12-16. doi: 10.1136/jcp.56.1.12.		10.1136/jcp.56.1.12.
38	Shaikh, S.R., Beck, M.A., Alwarawrah, Y. Emerging mechanisms of obesity-associated immune dysfunction. Nat Rev Endocrinol., 2024, Vol.		10.1038/s41574-023-00932-2

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	20, pp. 136–148 doi: 10.1038/s41574-023-00932-2		
39	Kotton CN, Kumar D, Manuel O, Chou S, Hayden RT, Danziger-Isakov L, Asberg A, Tedesco-Silva H, Humar A; Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. Transplantation., 2025, Vol. 109, No. 7, pp. 1066-1110. doi: 10.1097/TP.0000000000005374.		10.1097/TP.00000000000005374.
40	Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. Hepatol Int., 2008, Vol. 2, No. 2, pp.152-62. doi: 10.1007/s12072-008-9056-3.		10.1007/s12072-008-9056-3.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
41	Le Reste J.Y., Nabbe P., Manceau B. The European General Practice Research Network presents a comprehensive definition of multimorbidity in family medicine and long term care, following a systematic review of relevant literature. J. Am. Med. Dir. Assoc., 2013, Vol. 14, pp. 319–25. doi: 10.1016/j.jamda.2013.01.011.		10.1016/j.jamda.2013.01.011.
42	Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. Injury., 2007, Vol. 38, No.12, pp. 1336-45. doi: 10.1016/j.injury.2007.10.003.		10.1016/j.injury.2007.10.003.
43	Ljungman P, Alain S, Chemaly RF, Einsele H, Galaverna F, Hirsch HH, Sadowska-Klasa A, Navarro D, Styczynski J, de la Camara R. Recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia for the management		10.1016/S1473-3099(25)00069-6.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	of cytomegalovirus in patients after allogeneic haematopoietic cell transplantation and other T-cell-engaging therapies. Lancet Infect Dis., 2025, Vol. 25, No. 8, pp. 451-462. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00069-6.		
44	Long B, Koifman A, Gottlieb M. Complications in the adult asplenic patient: A review for the emergency clinician. Am J Emerg Med., 2021, Vol. 44, pp. 452-457. doi: 10.1016/j.ajem.2020.03.049.		10.1016/j.ajem.2020.03.049.
45	Ma BM, Yap DYH, Yip TPS, Hung IFN, Tang SCW, Chan TM. Vaccination in patients with chronic kidney disease-Review of current recommendations and recent advances. Nephrology (Carlton)., 2021, Vol. 26, No. 1, pp. 5-11. doi: 10.1111/nep.13741.		10.1111/nep.13741.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
46	<p>Maertens JA, Girmenia C, Връггеманн RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, Racil Z, Ribaud P, Slavin MA, Cornely C), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and; European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European LeukemiaNet (ELN). European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. J</p>		10.1093/jac/dky286.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	Antimicrob Chemother., 2018, Vol.73, No.12, pp. 3221-3230. doi: 10.1093/jac/dky286.		
47	Malpica L, van Duin D, Moll S. Preventing infectious complications when treating non-malignant immune-mediated hematologic disorders. Am J Hematol., 2019, Vol. 94, No. 12, pp. 1396-1412. doi: 10.1002/ajh.25642.		10.1002/ajh.25642.
48	Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, Davis EM, Donahue KE, Jain CR, Li L, Ogedegbe G, Rao G, Ruiz JM, Stevermer J, Underwood SM, Wong JB. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA., 2023, Vol. 329, No. 17, pp. 1487-1494. doi: 10.1001/jama.2023.4899.		10.1001/jama.2023.4899.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
49	Martinson ML, Lapham J. Prevalence of Immunosuppression Among US Adults. JAMA., 2024, Vol. 331, No. 10, pp. 880-882. doi: 10.1001/jama.2023.28019.		10.1001/jama.2023.28019.
50	Monahan R, Otani IM, Lehman HK, Mustafa SS A second look at secondary hypogammaglobulinemia. Ann Allergy Asthma Immunol., 2025, Vol. 134, No. 3, pp. 269-278. doi: 10.1016/j.anai.2024.12.003.		10.1016/j.anai.2024.12.003.
51	Monleyn Bonet, C., Waser, N., Cheng, K., Tzivelekis, S., Edgar, J. D. M., & Sánchez-Ramón, S. A systematic literature review of the effects of immunoglobulin replacement therapy on the burden of secondary immunodeficiency diseases associated with hematological malignancies and stem cell		10.1080/1744666X.2020.1807328

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	transplants. Expert Review of Clinical Immunology., 2020, Vol.16, No. 9, pp. 911–921. doi: 10.1080/1744666X.2020.1807328		
52	Moratti M, Conti F, Giannella M, Ferrari S, Borghesi A. How to: Diagnose inborn errors of intrinsic and innate immunity to viral, bacterial, mycobacterial, and fungal infections. Clin Microbiol Infect., 2022, Vol. 28, No. 11, pp. 1441-1448. doi: 10.1016/j.cmi.2022.07.021.		10.1016/j.cmi.2022.07.021.
53	Napiyrkowska-Baran K, Doligalska A, Drozd M, Czarnowska M, Łaszczych D, Dolina M, Szymczak B, Schmidt O, Bartuzi Z. Management of a Patient with Cardiovascular Disease Should Include Assessment of Primary and Secondary Immunodeficiencies: Part 1-Primary Immunodeficiencies.		10.3390/healthcare12191976.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	Healthcare (Basel)., 2024, Vol. 12, No. 19, pp. 1976. doi: 10.3390/healthcare12191976.		
54	National Institutes of Health, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection .		https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection
55	Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson RP Jr, Patel DD, Secord E, Sorensen RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C; Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee		10.1016/j.jaci.2006.01.015.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol., 2006, Vol. 117(4 Suppl), pp. 525-53. doi: 10.1016/j.jaci.2006.01.015.		
56	Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK, Engel E, Walter JE, Truong TQ, Khan DA, Ballow M, Cunningham-Rundles C, Lu H, Kwan M, Barmettler S. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. J Allergy Clin Immunol., 2022, Vol. 149, No. 5, pp. 1525-1560. doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.025.		10.1016/j.jaci.2022.01.025.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
57	Pagano L, Maschmeyer G, Lamoth F, Blennow O, Xhaard A, Spadea M, Busca A, Cordonnier C, Maertens J; ECIL. Primary antifungal prophylaxis in hematological malignancies. Updated clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). <i>Leukemia.</i> , 2025, Vol. 39, No.7, pp. 1547-1557. doi: 10.1038/s41375-025-02586-7.		10.1038/s41375-025-02586-7.
58	Patel SY, Carbone J, Jolles S The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. <i>Front. Immunol.</i> , 2019, Vol. 10, pp. 33. doi: 10.3389/fimmu.2019.00033		10.3389/fimmu.2019.00033
59	Pourshahnazari, P., Betschel, S.D., Kim, V.H.D. Secondary Immunodeficiency. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> 20		10.1186/s13223-024-0092

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	(Suppl 3), 80 (2024). doi: 10.1186/s13223-024-0092		
60	Regina J, Doms J, Kampouri E, Gerber C, Manuel O, Bart PA, Candotti F, Comte D. Immunodeficiencies in Adults: Key Considerations for Diagnosis and Management. Clin Rev Allergy Immunol., 2025, Vol. 68, No.1, pp. 92. doi: 10.1007/s12016-025-09103-9.		10.1007/s12016-025-09103-9.
61	Respir. Syncytial Virus Infect. RSV. https://www.cdc.gov/rsv/vaccines/index.html . Accessed 10 Jul 2025		https://www.cdc.gov/rsv/vaccines/index.html
62	Reynolds G, Hall VG, Teh BW. Vaccine schedule recommendations and updates for patients with hematologic malignancy post-hematopoietic cell transplant or CAR T-cell therapy. Transpl Infect Dis., 2023, 25 Suppl 1(Suppl 1), pp. 14109. doi: 10.1111/tid.14109.		10.1111/tid.14109.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
63	Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis., 2014, Vol. 58, No. 3309-18. doi: 10.1093/cid/cit816.		10.1093/cid/cit816.
64	Sampah MES, Hackam DJ. Dysregulated Mucosal Immunity and Associated Pathogeneses in Preterm Neonates. Front Immunol., 2020, Vol. 11, pp. 99. doi: 10.3389/fimmu.2020.00899.		10.3389/fimmu.2020.00899.
65	Sanchez-Ramun S, Bermudez A, Gonzalez-Granado LI, Rodriguez-Gallego C, Sastre A, Soler-Palacin P; ID-Signal Onco-Haematology Group.		10.3389/fimmu.2019.00586.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. Front Immunol., 2019, Vol. 10, pp.586. doi: 10.3389/fimmu.2019.00586.		
66	Shah N, Mustafa SS, Vinh DC. Management of secondary immunodeficiency in patients with B-cell haematological Malignancies: diagnosis, vaccination and immunoglobulin. JAMA., 2016, Vol. 316, No.2. pp. 2547-2548. doi: 10.1001/jama.2016.16477.		10.1001/jama.2016.16477.
67	Shih CA, Chen WC, Yu HC, Cheng JS, Lai KH, Hsu JT, Chen HC, Hsu PI. Risk of Severe Acute Exacerbation of Chronic HBV Infection Cancer Patients Who Underwent Chemotherapy and Did Not Receive Anti-Viral		10.1371/journal.pone.0132426.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	Prophylaxis. PLoS One., 2015, Vol.10, No. 8, pp. 0132426. doi: 10.1371/journal.pone.0132426.		
68	Siegrist CA, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. Nat Rev Immunol., 2009, Vol.9, No. 3, pp.185-94. doi: 10.1038/nri2508.		10.1038/nri2508.
69	Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency - causes and approach to diagnosis. Clin Med (Lond)., 2016, Vol.16, No. 6, pp. 571-576. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-571.		10.7861/clinmedicine.16-6-571.
70	Szepanowski F, Warnke C, Meyer Zu Hürste G, Mausberg AK, Hartung HP, Kleinschnitz C, Stettner M. Secondary Immunodeficiency and Risk of Infection Following Immune Therapies in Neurology. CNS Drugs., 2021, Vol. 35,,		10.1007/s40263-021-00863-4

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	No.11,pp.1173-1188. doi: 10.1007/s40263-021-00863-4		
71	Tan LY, Komarasamy TV, Rmt Balasubramaniam V. Hyperinflammatory Immune Response and COVID-19: A Double Edged Sword. Front Immunol., 2021, Vol. 12, pp.742941. doi: 10.3389/fimmu.2021.742941.		10.3389/fimmu.2021.742941.
72	Terrones-Campos C, Ledergerber B, Vogelius IR, Specht L, Helleberg M, Lundgren J. Lymphocyte Count Kinetics, Factors Associated with the End-of-Radiation-Therapy Lymphocyte Count, and Risk of Infection in Patients with Solid Malignant Tumors Treated with Curative-Intent Radiation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys., 2019, Vol.105, No.4,pp.812-823. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.07.013.		10.1016/j.ijrobp.2019.07.013.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
73	Tsao YP, Chen HH, Hsieh TY, Li KJ, Yu KH, Cheng TT, Tseng JC, Lu CC, Chen DY. Evidence- and Consensus-Based Recommendations for the Screening, Diagnosis, and Management of Secondary Hypogammaglobulinemia in Patients With Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases by the Taiwan College of Rheumatology Experts. Int J Rheum Dis., 2025, Vol. 28, No.6, pp. 70310. doi: 10.1111/1756-185X.70310.		10.1111/1756-185X.70310.
74	Tschoeke SK, Ertel W. Immunoparalysis after multiple trauma. Injury., 2007, Vol. 38, No.12, pp.1346-57. doi: 10.1016/j.injury.2007.08.041.		10.1016/j.injury.2007.08.041.
75	Tuano KS, Seth N, Chinen J. Secondary immunodeficiencies: An overview. Ann Allergy Asthma Immunol., 2021, Vol.127, No.6,		10.1016/j.anai.2021.08.413.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	pp. 617-626. doi: 10.1016/j.anai.2021.08.413.		
76	Tzioumis E., Adair L.S. Childhood dual burden of under- and over-nutrition in low- and middle-income countries: a critical review. Food Nutr Bull., 2014, Vol. 35,pp. 230–243. doi: 10.1177/156482651403500210 .		10.1177/156482651403500210.
77	Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G; Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) and the DAG-KBT (German Working Group for Blood and Marrow Transplantation).		10.1007/s00277-016-2711-1.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. Ann Hematol., 2016, Vol.95, No.9, pp. 1435-55. doi: 10.1007/s00277-016-2711-1.		
78	van den Berg JP, Westerbeek EA, van der Klis FR, Berbers GA, van Elburg RM. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. Early Hum Dev., 2011, Vol.87, No.2, pp. 67-72. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.11.003.		10.1016/j.earlhumdev.2010.11.003.
79	Wall LA, Wisner EL, Gipson KS, Sorensen RU. Bronchiectasis in Primary Antibody Deficiencies: A Multidisciplinary Approach. Front Immunol., 2020, Vol.11, pp. 522. doi: 10.3389/fimmu.2020.00522.		10.3389/fimmu.2020.00522.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
80	Weyand CM, Goronzy JJ. Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets. Ann Am Thorac Soc., 2016, Vol. 13 Suppl 5, pp. 422-S428. doi: 10.1513/AnnalsATS.201602-095AW.		10.1513/AnnalsATS.201602-095AW.
81	Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A, Smolen JS, Aguado JM, Fernández-Ruiz M. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). Clin Microbiol Infect., 2018, Vol. 24		10.1016/j.cmi.2018.02.002.

Порядковый номер ссылки	Выходные данные	Название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес статьи или doi
	Suppl 2:pp. 21-40. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.002.		
82	Wighi, E., Gallo, T., Azzini, A.M. A Review of Vaccinations in Adult Patients with Secondary Immunodeficiency. Infect Dis Ther., 2021, Vol. 10, pp. 637–661 doi: 10.1007/s40121-021-00404-y		10.1007/s40121-021-00404-y
83	Yost CC, Cody MJ, Harris ES, Thornton NL, McInturff AM, Martinez ML, Chandler NB, Rodesch CK, Albertine KH, Petti CA, Weyrich AS, Zimmerman GA. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates. Blood., 2009, Vol.113, No. 25, pp.6419-27. doi: 10.1182/blood-2008-07-171629.		10.1182/blood-2008-07-171629.